CONCOURS D'AGRÉGATION DES FACULTÉS DE MÉDECINE (1906-1907)

(Section de Pathologie interne et de Médecine légale)

EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur A. LAGRIFFOUL



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1906



EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Du Dr A. LAGRIFFOUL

TITRES UNIVERSITAIRES

Licencié ès-sciences naturelles (12 juillet 1895).
Préparateur à l'Institut Pasteur de Montpellier (Institut Bouisson-Bertrand, 1897).
Docteur en Médecine (9 juin 1900).
Chef de Clinique médicale (1er novembre 1900).
Chef des Travaux de Microbiologie (16 décembre 1901).
Chef du service de Bactériologie des Hôpitaux (1er janvier 1904).
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Montpellier (janvier 1905).

TITRES HONORIFIQUES

Lauréat de la Faculté de Médecine (1900) :
Prix Fontaine (meilleure thèse).
Prix Bouisson (mille francs, meilleure scolarité).
Membre de la Société des Sciences médicales de Montpellier.
Officier d'Académie.

ENSEIGNEMENT

Conférences et contre-visites médicales comme chef de clinique médicale.

Cours de technique microbiologique et travaux pratiques de microbiologie (1905-1906).

Conférences et démonstrations pratiques de microbiologie, d'hématologie et de cytologie à l'Hôpital Suburbain (1904-1906).

Conférences de bactériologie oculaire à la clinique ophtalmologique (1905).

LISTE GÉNÉRALE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I

FIÈVRE TYPHOÏDE

1° La propriété agglutinative

1. De l'aptitude agglutinative à l'égard du bacille d'Eberth du sérum des animaux immunisés contre le bacille coli et réciproquement (en collaboration avec M. le professeur Rodet), *Société de Biologie*, 29 novembre 1902.

2. Aptitude agglutinative à l'égard du bacille d'Eberth du sérum des animaux immunisés contre le bacille coli et réciproquement (avec M. le professeur Rodet), *Montpellier-Médical*, 1902, p. 1249.

3. Fièvre typhoïde et bacille coli, *Société des sciences médicales de Montpellier*, février 1906 ; communication orale.

4. Recherches sur les para-typhoïdes (avec M. Déhan), *Société des sciences médicales de Montpellier*, janvier 1907.

5. La propriété agglutinative du sérum des animaux immunisés à l'égard du bacille d'Eberth ou du bacille coli dans ses rapports avec les conditions de l'immunisation (qualité de la matière immunisante, quantité, etc.), et avec l'espèce animale (avec M. Rodet), *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1902.

6. Quelques ohservations sur la nature des principes agglutinogènes des bacilles d'Eberth et coli et sur la marche du pouvoir agglutinatif dans le sérum des animaux immunisés. Influence de l'espèce animale (avec M. Rodet), *Montpellier-Médical*, 7 décembre 1902.

7. Sur la répartition des propriétés agglutininogènes entre les corps bacillaires et les produits solubles d'une culture de bacille d'Eberth. Nature des principes agglutininogènes (avec M. Rodet), *Société de biologie*, 19 décembre 1903.

2° Exaltation de la virulence du bacille d'Eberth

8. Quelques faits relatifs à la virulence du bacille d'Eberth. Exsudats de passages et bacilles de passages (avec M. Rodet), *Société de biologie*, 2 décembre 1905.

9. Influence de certaines conditions de milieu sur le pouvoir infectant des cultures du bacille d'Eberth, notamment des bacilles de passages (avec M. Rodet), *Société de biologie*, 16 décembre 1903.

10. Emploi du milieu de Drigalski-Conradi comme moyen d'isolement du bacille d'Eberth (avec M. Déhan), *Société des sciences médicales de Montpellier*. Communication orale.

3° La Toxine soluble du bacille d'Eberth

11. De la nature des principes toxiques du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby), *Société des sciences médicales de Montpellier*, 11 mars 1904.

12. La toxine soluble du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby), *Société de biologie*, 14 mai 1904.

13. La toxine du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby). Réponse à une note de M. et Mme Werner. *Société de biologie*, 18 juin 1904.

14. La toxine du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby). Un mémoire de 54 pages, *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1904.

15. La toxine soluble du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby). *Centralblatt für Bakteriologie*, août 1904.

4° Le sérum antityphique

16. Contribution à l'étude expérimentale de la sérothérapie de la fièvre typhoïde. (Expériences sur la propriété préventive du sérum et de certains tissus des animaux immunisés à l'égard du bacille d'Eberth et du bacillus coli.) *Thèse de doctorat*, Montpellier, 9 juin 1900.

17. La sérothérapie de la fièvre typhoïde (avec M. Rodet), *Montpellier-Médical*, 1900.

18. Contribution à l'étude expérimentale de la sérothérapie de la fièvre typhoïde (avec M. Rodet). *Congrès international de médecine*, Paris, 1900.

19. Recherches expérimentales sur le sérum antityphique (avec M. Rodet), *Montpellier-Médical*, août 1905.

20. Recherches expérimentales sur le sérum antityphique (avec M. Rodet), *Lyon-Médical*, 24 décembre 1905.

21. Mécanisme de l'action du sérum antityphique (avec M. Rodet), *Montpellier-Médical*, mars 1902.

22. Phénomènes observés au cours de l'immunisation des animaux en vue de la préparation du sérum antityphique (avec M. Rodet). *Rapport à la caisse des recherches scientifiques*, 15 décembre 1906.

23. Sérums antityphiques. Leurs propriétés multiples à l'égard de l'infection expérimentale (avec M. Rodet). *Société de Biologie*, 29 juillet 1905.

24. Sérum antityphique. Pouvoir antiinfectieux et pouvoir bactéricide (avec M. Rodet). *Société de Biologie*, 29 juillet 1905.

25. Infection typhique expérimentale et sérum antityphique. Sérum antiinfectieux et sérum antitoxique (avec M. Rodet), *Centralblatt für Bakteriologie. Originale*, 1906.

26. Sérum antityphique. Pouvoir bactéricide et pouvoir antialexique (avec M. Rodet). *Rapport à la caisse des recherches scientifiques*, 15 décembre 1906.

27. Sérum antityphique. Propriété favorisante (avec M. Rodet), *Rapport à la caisse des recherches scientifiques*, 15 décembre 1906.

28. Le sérum antityphique dans ses rapports avec le mode d'infection expérimentale (avec M. Rodet), *Société de Biologie*, 28 juillet 1906.

29. Sérum antityphique. Propriétés préventives dans leurs rapports avec les conditions de l'immunisation (avec M. Rodet), *Rapport a la caisse des recherches scientifiques*, 15 décembre 1906.

30. Le sérum antityphique (avec M. Rodet), *Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 11 décembre 1906.

31. Le sérum antityphique (avec M. Rodet), *Presse Médicale*, janvier 1907.

32. Sérums antityphiques. Leur propriété favorisante antagoniste de la propriété préventive ; possibilité d'y remédier (avec M. Rodet), *Société de Biologie* 29 juillet 1905.

II

TUBERCULOSE

1° Agglutination

33. Le séro-diagnostic de la tuberculose. Revue générale et nouvelle statistique. *Montpellier-Médical*, janvier et février, 1903.

34. Le séro-diagnostic de la tuberculose. *Congrès pour l'avancement des sciences*, section de médecine, Lyon, août 1906.

35. Le séro-diagnostic de la tuberculose et l'infection éberthienne, *Société des sciences médicales de Montpellier*, janvier 1907.

36. Sur le passage de la propriété agglutinative de la mère au fœtus dans les cas de tuberculose maternelle (avec le docteur Pagès), *Société de Biologie*, 25 juillet 1903.

37. Passage de la propriété agglutinative de la mère au fœtus dans les cas de tuberculose maternelle (avec le docteur Pagès), *Montpellier-Médical*, 1903.

2° La vaccination antituberculeuse

38. Essais de vaccination antituberculeuse à l'aide des cultures de tuberculose homogène, *Congrès pour l'avancement des sciences*, Lyon, août 1906.

39. Vaccination antituberculeuse, *Société de Biologie*, janvier 1907.

3° La Tuberculose et les courants de haute fréquence

40. Action des courants de haute fréquence sur la tuberculose expérimentale (avec le docteur Denoyès), 1er mémoire, *Archives d'électricité médicale*, novembre 1909.
41. Action des courants de haute fréquence sur la tuberculose expérimentale (avec le docteur Denoyès), 2e mémoire, *Archives d'électricité médicale*, 1901.
42. Action des courants de haute fréquence sur la tuberculose expérimentale (avec le docteur Denoyès), *Montpellier-Médical*, 1901.

4° La recherche du bacille de Koch

43. Sur la recherche du bacille de Koch par le procédé de Jousset, *Montpellier-Médical*, mars 1903.
44. Sur la valeur de l'inoscopie, *Société de Biologie*, décembre 1906.
45. Valeur de l'inoscopie, *Montpellier-Médical*, 1906.

III

LEUCÉMIES

46. Un cas de leucémie splénique myélogène (avec le docteur V. Riche), *Montpellier-Médical*, 4 mars 1906.
47. Traitement des leucémies par les rayons X (avec le docteur Marquès), *Congrès pour l'avancement des sciences*, section de médecine, Lyon, août 1906.
48. Traitement des leucémies par les rayons X (avec le docteur Marquès), *Montpellier-Médical*, 1906.
49. Traitement des leucémies par les rayons X (avec le docteur Marquès), *Archives d'électricité*, janvier 1907.

IV

FORMULES LEUCOCYTAIRES

50. Formule leucocytaire de la variole et de la varicelle. Valeur de la formule leucocytaire pour le diagnostic précoce de la variole, *Société des sciences médicales de Montpellier*, décembre 1903.

51. La leucocytose dans le cancer de l'estomac, *Société des sciences médicales de Montpellier*, 12 février 1904.

52. Formule leucocytaire de la rougeole et de la rubéole, *Société de Biologie*, décembre 1906.

53. Formule leucocytaire de la rougeole et de la rubéole, *Archives de médecine expérimentale*, décembre 1906.

54. Formule leucocytaire de la rougeole et de la rubéole, *Montpellier-Médical*, décembre 1906.

55. Formule leucocytaire des oreillons, *Société des sciences médicales de Montpellier*, janvier 1907.

56. Formule leucocytaire du cancer, *Société des sciences médicales de Montpellier*, janvier 1907.

V

OBSERVATIONS CLINIQUES ET RECHERCHES DE LABORATOIRE DIVERSES

57. Vésicatoire et leucocytose (avec M. le professeur Carrieu), *Société de Biologie*, décembre 1906.

58. Méningite tuberculeuse apyrétique survenue chez un coxalgique à la suite d'une rougeole et d'une variole intercurrentes, *Société des sciences médicales de Montpellier*, juin 1904.

59. Méningite tuberculeuse chez une syphilitique. Evolution de la formule leucocytaire du liquide céphalo-rachidien. Bons effets de la ponction lombaire et des injections d'éther camphré. Rein unique. *Société des sciences médicales de Montpellier*, 20 janvier 1905.

60. Le traitement des névrites par les courants de haute fréquence (avec le docteur Denoyès), *Archives d'électricité médicale*, 1901.

61. Sur l'existence possible, d'après un cas de M. le professeur Forgue, d'une lymphadénie splénique tuberculeuse à forme leucémique. Quelques réflexions sur le traitement des leucémies, *Montpellier-Médical*, avril 1903.

62. Traitement curatif du tétanos par les injections intra-veineuses du sérum antitétanique, *Société des sciences médicales de Montpellier*, 25 avril 1902.

63. Angine diphtéroïde fuso-spirillaire dans la scarlatine (avec le docteur Vedel), *Société des sciences médicales de Montpellier*, 24 février 1905.

64. Recherches sur la botriomycose, *Montpellier-Médical*, 1903.

65. Ostéomyélite post-typhique du radius droit ; association de bacille d'Eberth et de streptocoque (avec le docteur V. Riche), *Société des sciences médicales de Montpellier*, 10 mars 1905.

66. Anémie pernicieuse progressive, *Société de Biologie*, janvier 1907.

67. Un cas de lèpre, *Société de Biologie*, janvier 1907.

68. Recherches sur l'utilité du masque opératoire en chirurgie, *Société des sciences médicales de Montpellier*, janvier 1907.

69. Expériences sur l'asepsie des mains en chirurgie, *Société des sciences médicales de Montpellier*, janvier 1907.

70. Contribution à des thèses.

ANALYSE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES[1]

I

FIÈVRE TYPHOÏDE

Nos recherches sur la sérothérapie de la fièvre typhoïde, faites en collaboration avec notre maître le professeur Rodet, constituent un travail de très longue haleine. Commencées en 1897, nous les avons poursuivies d'une façon ininterrompue depuis cette époque, c'est-à-dire depuis près de dix ans. Grâce aux ressources allouées dans ce but à M. le professeur Rodet par la Caisse des recherches scientifiques, notre expérimentation a pu porter sur une très vaste échelle. Nous avons pu ainsi immuniser, par les méthodes les plus diverses, de gros animaux tels que chevaux et moutons, et éprouver leurs sérums sur un nombre considérable de cobayes et de lapins.

Bien que notre objectif principal fût la sérothérapie de la fièvre typhoïde, nous avons été amenés incidemment à étudier un certain nombre de questions connexes. Nous grouperons donc nos recherches sur la fièvre typhoïde sous les chefs suivants :

1° *La propriété agglutinative ;*
2° *L'exaltation de la virulence du bacille d'Eberth ;*
3° *La toxine du bacille d'Eberth ;*
4° *Le sérum antityphique.*

---

(1) Pour l'analyse de nos travaux scientifiques, aussi bien que pour la liste générale que nous en avons donnée, nous n'avons pas suivi l'ordre chronologique. Nous avons préféré de beaucoup les grouper d'après les sujets auxquels ils se rapportent. De même lorsque plusieurs publications envisagent des côtés assez voisins d'une même question, nous les avons réunies dans une analyse unique pour éviter les redites.

1° La propriété agglutinative

De l'aptitude agglutinative, à l'égard du bacille d'Eberth, du sérum des animaux immunisés contre le bacille coli et réciproquement (en collaboration avec M. le professeur Rodet), Société de Biologie, 29 novembre 1902 ; *Montpellier-Médical*, 1902.

La question de l'agglutination croisée que nous avons été les premiers à signaler et à bien mettre en lumière, présente une importance doctrinale considérable.

Pour l'exacte compréhension des faits que nous avons à exposer, il nous faut rappeler tout d'abord en quelques mots les idées qui ont été émises en 1889 par MM. Rodet et Gabriel Roux sur la pathogénie de la fièvre typhoïde. D'après ces auteurs, l'agent spécifique de la fièvre typhoïde, le bacille d'Eberth, serait une transformation du bacille coli, transformation qui s'effectuerait sous l'influence de conditions diverses, soit dans l'organisme même du typhique, soit par passages successifs d'un sujet à l'autre. On sait les ardentes controverses qu'a soulevées cette théorie et les nombreux travaux qu'elle a suscités.

Un des principaux arguments en faveur de la théorie dualiste était tiré de la propriété agglutinative. La spécificité étroite de cette propriété agglutinative témoignait de la spécificité étroite du bacille d'Eberth.

Nous avons tout d'abord montré avec M. Rodet, qu'au point de vue expérimental cette propriété agglutinative était loin d'être aussi étroitement spécifique qu'on le croyait.

En effet, nous avons étudié au point de vue de la propriété agglutinative, le sérum de plus de vingt animaux d'espèces diverses immunisés contre le bacille d'Eberth ou le bacille coli, et nous avons pu poser cette loi générale :

L'immunisation à l'égard du bacille coli fait toujours acquérir

au sérum la propriété agglutinative pour le bacille d'Eberth et réciproquement. (V. la planche à la fin du volume.)

Le sérum, il est vrai, est en général plus actif à l'égard du bacille homologue, mais on ne saurait invoquer la propriété agglutinative normale pour expliquer le pouvoir agglutinatif hétérologue (nous désignons ainsi la propriété d'agglutiner le bacille non homologue) ; nous avons montré en effet qu'un sérum qui, avant tout traitement, n'est nullement agglutinant pour le bacille d'Eberth par exemple, le devient par suite du traitement par les cultures de bacille coli ; tel autre sérum qui possédait un pouvoir agglutinatif normal, très minime, devient beaucoup plus actif sous l'influence de l'immunisation, et ce pouvoir agglutinatif hétérologue, faible après une légère immunisation, s'accentue sous l'influence d'un traitement plus intense.

Parmi les divers points particuliers relatifs à l'agglutination croisée que nous avons mis en lumière, nous signalerons surtout la nécessité d'employer pour l'épreuve des sérums des échantillons bacillaires doués d'une forte agglutinabilité. Si en effet on se sert de bacilles peu agglutinables, les résultats peuvent être assez divergents. D'une part on pourra ne pas constater l'agglutination du bacille coli par un sérum-éberth, ou du bacille d'Eberth par un sérum-coli ; d'autre part, inversement si on éprouve un sérum-coli sur le bacille d'Eberth (échantillon normalement agglutinable) ot sur un coli moyennement ou faiblement sensible à l'agglutination, on pourra trouver un pouvoir agglutinatif hétérologue plus fort que le pouvoir agglutinatif homologue. De même un sérum-éberth pourra agglutiner mieux une race de coli très agglutinable qu'un bacille d'Eberth peu sensible.

Envisageant ensuite ce qu'on a appelé le pouvoir agglutinatif électif, c'est-à-dire cette propriété par laquelle un sérum est plus actif à l'égard de la race bacillaire qui a servi à l'immunisation qu'à l'égard de tout autre, nous avons constaté que ce pouvoir électif ne se manifeste que d'une façon peu accusée et cède le pas à l'influence de l'agglutinabilité absolue des races bacillaires ; dans l'action d'un sérum sur divers échantillons du bacille homologue, ce qui prédomine c'est l'agglutinabilité absolue de chacun des échantillons bacillaires, soumis à l'épreuve, bien plus que le pouvoir électif du sérum.

Nous avons montré d'autre part que l'agglutinabilité pouvait subir des variations considérables ; c'est ainsi que certains échantillons de bacilles d'Eberth récemment isolés présentent une agglutinabilité très faible, et que l'on peut voir s'accroître cette agglutinabilité par l'entretien prolongé dans une série de cultures.

De l'ensemble de toutes ces constatations, nous avons pu conclure, à un point de vue plus général, que la propriété agglutinative n'avait pas la valeur absolue qu'on avait voulu lui attribuer pour la diagnose des espèces et que, comme la plupart des autres propriétés biologiques, elle était, elle aussi, une propriété contingente. Nous sommes heureux de constater en passant que toute une série d'observations de divers auteurs ont pleinement confirmé ces assertions.

Fièvre typhoïde et bacille-coli. (Société des sc. médic. de Montpellier, février 1906 ; communication orale.)

Les recherches précédentes démontrent l'existence de l'agglutination croisée dans le domaine expérimental. J'ai recherché s'il en était de même dans le domaine clinique. En d'autres termes, je me suis demandé si, au point de vue agglutinatif, le sérum d'un typhique se comportait vis-à-vis du bacille-coli comme le sérum d'un animal immunisé contre le bacille d'Eberth.

Peu de recherches ont été faites sur ce sujet. Les quelques auteurs qui se sont occupés de la question sont d'avis assez différents ; les uns répondent par l'affirmative, les autres par la négative.

J'ai d'abord constaté que si l'on fait agir le sérum d'un typhique sur un bacille-coli quelconque, on obtient le plus souvent un résultat négatif.

Mais il n'en est plus de même si l'on fait agir le sérum du typhique sur le bacille-coli isolé des selles du malade lui-même. Dans ces conditions, on observera assez fréquemment le phénomène de l'agglutination.

Une remarque importante doit être faite ici. Il ne faut pas se contenter d'isoler une seule colonie de bacille coli, mais le plus grand nombre possible. Toutes ces colonies transportées sur les divers milieux de culture pourront paraître identiques au premier

abord, mais il n'en sera pas de même si on les soumet à l'action du sérum du typhique de l'intestin duquel on les a isolées. Alors que la plupart seront insensibles à l'action du sérum, il sera souvent possible d'en trouver une qui sera nettement agglutinée par le sérum du typhique.

Comme exemple du fait, je citerai l'intéressante observation suivante : une malade du service de notre maître M. le professeur Carrieu, présentant tous les signes classiques de la dothiénenthérie, avait un sérum qui, au 12e jour de la maladie, n'agglutinait ni le bacille d'Eberth, ni plusieurs échantillons de coli entretenus dans le laboratoire, ni trois variétés de coli-bacille isolées des selles mêmes de la malade, mais donnait au 1/30 une agglutination très belle avec une quatrième variété de coli-bacille provenant également de l'intestin de cette même malade. Plus tard, le sérum devint agglutinant pour le bacille d'Eberth.

Ces faits viennent donc confirmer dans le domaine clinique les résultats que nous avions obtenus dans le domaine expérimental.

Si, à toutes ces données, on ajoute les recherches récentes sur les bacilles paratyphiques et les paratyphoïdes, on sera bien obligé d'avouer qu'il existe tout un faisceau de preuves en faveur de la théorie de MM. Rodet et Gabriel Roux.

Recherches sur les paratyphoïdes (avec M. Déhan), Société des sciences médicales de Montpellier, janvier 1907.

Les paratyphoïdes, dont l'étude est de date toute récente, sont extrêmement intéressantes à étudier au point de vue de leurs rapports avec la fièvre typhoïde. Leur diagnostic n'est guère possible que par le laboratoire. Nous les avons recherchées systématiquement dans les services de MM. les professeurs Carrieu et Grasset, chez tous les malades étiquetés dothiénentériques de par la clinique. Les observations qui figurent dans cette première communication sont au nombre de 34.

La propriété agglutinative du sérum des animaux immunisés à l'égard du bacille d'Eberth ou du bacille coli dans ses rapports avec les conditions de l'immunisation (qualité de la matière immunisante, quantité, etc.), et avec l'espèce animale (en colla-

boration avec M. le professeur Rodet), *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1902.

Quelques observations sur la nature des principes agglutinogènes des bacilles d'Eberth et coli et sur la marche du pouvoir agglutinatif dans le sérum des animaux immunisés. Influence de l'espèce animale (avec M. le professeur Rodet), *Montpellier-Médical*, 7 décembre 1902.

Sur la répartition des propriétés agglutininogènes entre les corps bacillaires et les produits solubles d'une culture de bacille d'Eberth. — Nature des principes agglutininogènes (avec M. le professeur Rodet), Société de Biologie, 19 décembre 1903.

Dans les publications dont nous venons de faire l'analyse, nous envisagions le pouvoir agglutinatif du sérum dans son mode d'action ; les travaux dont nous avons maintenant à nous occuper ont trait à son mode de production.

Aptitude des cultures filtrées à conférer le pouvoir agglutinatif. — L'opinion courante admettait, pour l'acquisition du pouvoir agglutinatif, la nécessité de la présence des corps microbiens ; cette idée était un corollaire de cette autre idée que les produits actifs du bacille d'Eberth sont fixés sur les corps microbiens.

Contrairement à cette opinion, nous avons montré que les cultures filtrées de coli et d'Eberth sont capables de conférer au sérum la propriété agglutinative à un degré assez élevé, puisque nous avons pu obtenir avec elles des sérums agglutinant au 1/4.000.

A la vérité, les produits de filtration d'une culture liquide sont moins efficaces à communiquer au sérum la propriété agglutinative que les mêmes cultures employées *complètes* (produits solubles + bacilles morts) et surtout que les mêmes cultures *complètes et vivantes* ; mais il n'en est pas moins certain, et c'est la question intéressante, que l'aptitude à déterminer dans l'organisme l'apparition de la propriété agglutinative, n'est pas l'apanage des corps bacillaires et que les principes agglutininogènes diffusent dans le milieu de culture.

Ce n'est du reste qu'une partie de ces principes agglutininogènes qui diffuse dans le milieu de culture ; l'autre partie reste fixée sur les corps bacillaires ; mais la partie diffusée peut être assez considérable, puisque dans une expérience nettement comparative ils ont paru exister en quantité égale dans le liquide et sur les corps bacillaires.

En nous fondant sur le maximum d'efficacité des cultures complètes et vivantes, comparées aux cultures tuées par la chaleur, pour conférer le pouvoir agglutinatif, et sur ce fait que nous n'avons pas constaté de différence importante entre une culture jeune et une culture vieille de bacille d'Eberth quant à la répartition de la matière agglutininogène entre les corps bacillaires et la partie liquide de la culture, nous avons pu, au sujet de la nature du principe agglutininogène, émettre l'opinion suivante : ce n'est pas un élément fixe de la constitution des corps bacillaires, exigeant, pour diffuser dans le milieu ambiant, la mort des bacilles ; c'est un principe soluble, imprégnant sans doute les éléments qui l'élaborent, mais versé dans le milieu ambiant par un acte de vie et non par un phénomène de désagrégation cadavérique. On ne pourra manquer d'être frappé de l'analogie qui existe entre ces faits et ceux que nous ont révélés nos recherches sur la toxine soluble du bacille d'Eberth.

Nature chimique des principes agglutininogènes. — Pour certains auteurs (Nicolle), ces principes seraient solubles dans l'alcool, pour d'autres (Winterberg), ils seraient précipités par lui. Nos expériences nous ont permis de conclure que les substances qui donnent aux cultures la propriété agglutininogène, se trouvent surtout parmi les produits précipités par l'alcool, mais ne sont pas absentes des produits dissous par ce réactif, comme si elles étaient en réalité solubles dans l'alcool, mais susceptibles d'être pour une bonne part fixées et retenues par les précipités. Nous nous expliquons ainsi les résultats divergents obtenus par les auteurs.

Marche de la propriété agglutinative. — Envisageant ensuite la marche de cette propriété agglutinative, nous avons montré que son intensité était fonction de la quantité de matière immunisante

et du temps : toutes choses égales d'ailleurs, le sérum est d'autant plus actif qu'une plus grande quantité de matière immunisante est administrée dans un temps plus court (dans certaines limites du moins).

Date d'apparition du pouvoir agglutinatif. — Un certain nombre d'observateurs pensaient qu'à la suite d'une seule injection immunisante, un délai de trois ou quatre jours était nécessaire pour l'apparition de la propriété agglutinative.

Nous avons vu qu'elle pouvait apparaître d'une façon très précoce, dans certains cas, dès le lendemain ; nous pensons que ce fait plaide en faveur de l'hypothèse d'un processus relativement simple pour la production de l'agglutinine.

Après la fin d'une série d'injections immunisantes, le taux du pouvoir agglutinatif ne présente pas son maximum immédiatement après la dernière injection. De même que, à la suite d'une seule injection, le pouvoir agglutinatif s'élève graduellement pendant un certain nombre de jours, de même on constate une période d'augmentation après la dernière injection d'une série. D'après une de nos observations, le maximum peut être repoussé jusqu'à seize jours au moins après la fin du traitement.

Influence de l'espèce animale. — La comparaison des résultats obtenus avec les différents sérums que nous avons étudiés, nous a permis de poser la conclusion que les diverses espèces animales ne se prêtent pas également à l'acquisition du pouvoir agglutinatif. Le sérum est bien plus actif chez les sujets de grande taille pour une même quantité *relative* (ce serait l'inverse si on considérait les quantités absolues) de matière immunisante. Très nettement nous avons pu placer en premier ligne le cheval, puis le mouton, et, au-dessous d'eux, le chien, le lapin, le cobaye, si bien qu'en fin de compte les cinq espèces sur lesquelles ont porté nos expériences nous ont paru pouvoir se classer à ce point de vue dans l'ordre de leur volume.

2° Exaltation de la virulence du bacille d'Eberth

Quelques faits relatifs à la virulence du bacille d'Eberth. Exsudats de passages et bacilles de passages (en collaboration avec M. le professeur Rodet), Société de Biologie, 2 décembre 1905.

Parmi les nombreuses difficultés auxquelles on se heurte dans la préparation d'un sérum antityphique, il faut tout d'abord signaler celle qui a trait à l'obtention d'un bacille d'Eberth virulent et à la conservation de cette virulence. C'est donc une question dont nous avons eu particulièrement à nous préoccuper.

Pour l'exaltation de la virulence, nous avons employé la méthode des passages. Des très nombreuses expériences comparatives que nous avons faites à cet égard, nous avons conclu que les « passages directs », c'est-à-dire ceux utilisant comme matière infectante les exsudats péritonéaux eux-mêmes, constituent la méthode de choix. Si, pour effectuer les passages, on injecte non plus l'exsudat lui-même, mais la culture en bouillon de l'exsudat du cobaye précédent, si, en d'autres termes, on emploie la méthode des passages avec *cultures intercalaires*, on peut obtenir aussi une exaltation de la virulence, mais on l'obtient moins facilement, moins sûrement et moins rapidement.

Nous avons fait remarquer aussi que l'exaltation vraie du bacille était loin d'être proportionnelle à l'accroissement du pouvoir infectant des exsudats ; en d'autres termes, si, avec un exsudat de passage, on fait une culture en bouillon, cette culture, comparée à une culture du même bacille entretenu simplement en bouillon, sera certainement plus active, mais la dose minima sera loin d'être aussi faible que celle des exsudats d'où elle provient ; par exemple, étant donné un exsudat dont la dose mortelle minima est cinquante fois plus faible que celle de l'exsudat du premier passage, la culture qui en proviendra sera seulement quatre à six fois plus active que la culture du bacille originel.

Nous avons cherché la raison de cette particularité, et nous l'avons trouvée, en grande partie tout au moins, dans le nombre des bacilles. Nous avons constaté, en effet, que les cultures étaient beaucoup moins riches que les exsudats qui leur avaient fourni la semence, et il nous a paru que leur richesse était à peu près dans le même rapport que leur pouvoir infectant ou dans un rapport très voisin, c'est-à-dire que si un exsudat est mortel à dose dix fois moindre que la culture correspondante, il peut être aussi dix fois plus riche.

Cherchant à élucider le mécanisme de l'exaltation de la virulence des exsudats de passage, nous avons vu que cette exaltation coïncidait avec une élévation de la richesse de l'exsudat en bacilles libres et avec une réduction de la réaction phagocytaire.

Nous avons montré également qu'au bout d'un certain nombre de passages, un nouvel accroissement du pouvoir infectant devient plus difficile, plus incertain qu'au début, et qu'il y a lieu de tenir grand compte de la qualité propre des bacilles qui peuvent être plus ou moins propres à s'exalter ; c'est ainsi qu'un bacille récemment retiré de l'organisme humain se prête particulièrement à l'exaltation, tandis qu'on a plus de peine à l'obtenir avec des bacilles depuis longtemps entretenus en culture.

Influence de certaines conditions de milieu sur le pouvoir infectant des cultures du bacille d'Eberth, notamment des bacilles de passages (avec M. le professeur Rodet), Société de Biologie, 16 décembre 1905.

Après avoir exalté la virulence du bacille d'Eberth par « *passages directs* » dans le péritoine du cobaye, nous nous sommes préoccupés de rechercher le milieu de culture le plus apte à la conservation de cette virulence.

Nous avons montré qu'à ce point de vue, l'alcalinité du milieu de culture joue un rôle de première importance.

Nous avons suivi attentivement les variations de la réaction dans des cultures en bouillon de réactions initiales diverses ; nous avons très nettement constaté que pendant les premières vingt-quatre heures, l'alcalinité diminue, tombant plus ou moins bas selon son degré initial, puis suivant une marche inverse, subit

une ascension lente et longtemps prolongée, pour arriver à s'élever au-dessus du point de départ. La phase première d'acidité relative est courte, mais importante ; le bacille doit souffrir de ses produits acides, car, lorsque la réaction initiale du bouillon n'est pas assez élevée, la pullulation s'arrête plus tôt et la culture est peu active.

Cette première phase d'acidité est surtout marquée pour les bacilles de passage, aussi la forte alcalinité du milieu est-elle pour eux plus particulièrement indiquée. Il faut que l'alcalinité du bouillon soit assez forte pour que les produits acides élaborés au début de la pullulation ne suffisent pas à la neutraliser. Nous poussons l'alcalinisation du bouillon par l'addition de soude, jusqu'à ce qu'il donne avec la phtaléine une teinte rose légère, mais très nette. Ce degré d'alcalinité ne persiste d'ailleurs pas dans le bouillon stérilisé ; régulièrement après le passage à l'autoclave, le bouillon ne donne plus de teinte rose avec la phtaléine.

La qualité de la viande employée pour la fabrication du bouillon importe également beaucoup ; la meilleure viande est la viande très fraîche ; les bouillons préparés avec des macérations de viande soumises à des degrés divers de putréfaction, ne nous ont donné que des résultats médiocres.

Nous nous sommes bien trouvés de l'addition au bouillon alcalin, de sang frais de cobaye à la dose de 2 à 8 gouttes pour 10 centimètres cubes de bouillon. L'activité de ces cultures en bouillon-sang n'est pas due à l'exaltation, à une qualité particulière des bacilles ; elle a sa cause en partie dans la richesse de la culture, la présence d'une trace de sang favorisant la pullulation bacillaire, en partie sans doute aussi dans une influence favorisante, *in vivo* de la matière sanguine (débris globulaires, particules de fibrine) qui peut favoriser l'infection en occupant les phagocytes. Il ne s'agit pas néanmoins d'une exaltation véritable, car si l'on fait une série de cultures dans ce milieu, on ne constate pas que le pouvoir infectant aille en croissant.

Emploi du milieu de Drigalski-Conradi comme moyen d'isolement du bacille d'Eberth (avec M. Déhan), Société des Sciences Médicales de Montpellier, 1906, communication orale.

Le milieu de Drigalski-Conradi est d'un usage absolument courant en Allemagne pour l'isolement du bacille d'Eberth. Nous avons voulu vérifier par nous-mêmes quelle était sa valeur. Bien que nous soyons arrivés à isoler assez fréquemment le bacille d'Eberth par cette méthode, nous sommes loin cependant d'avoir réussi à tout coup, comme le prétendent certains auteurs allemands.

3° La Toxine soluble du bacille d'Eberth

De la nature des principes toxiques du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby), Société des sciences médicales de Montpellier, 11 mars 1904.

La toxine soluble du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby), Société de Biologie, 14 mai 1904.

La toxine du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby), réponse à une note de M. et Mme Werner ; Société de Biologie, 18 juin 1904.

La toxine soluble du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby), un mémoire de 54 pages ; *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1904.

La toxine soluble du bacille d'Eberth (avec MM. Rodet et Aly-Wahby, *Centralblatt für Bakteriologie*, août 1904.

Un certain nombre de nos animaux producteurs de sérum ont été immunisés par des toxines ; nous avons été ainsi amenés à faire une étude approfondie des conditions de production de cette toxine.

Cette question valait du reste la peine d'être examinée pour elle-même ; car l'accord est loin d'être fait au sujet de la nature des produits toxiques élaborés par le bacille d'Eberth. Les bactériologistes sont à ce point de vue divisés en deux camps.

Les uns, ne trouvant pas de toxicité aux cultures filtrées de ce bacille, ont conclu qu'il ne sécrète pas de toxine soluble et que sa toxicité est due à des principes qui sont incorporés aux cellules bactériennes ; ce serait une « toxine intracellulaire », une « endotoxine » solidement retenue par les bacilles tant qu'ils sont

vivants, et exigeant pour être libérée que ceux-ci meurent et se désagrègent en se dissolvant.

D'autres, parmi lesquels Chantemesse, ont pensé qu'il ne fallait pas se hâter de conclure à une opposition si tranchée entre le bacille de la fièvre typhoïde et les bacilles éminemment toxinogènes (diphtérie, tétanos) : ce n'est peut-être qu'une question de degré. Il est possible que le bacille d'Eberth sécrète une toxine soluble ; mais que celle-ci, moins active ou moins abondante sans doute que celles de la diphtérie ou du tétanos, soit en même temps plus précaire, exigeant pour se révéler des conditions particulières et bien choisies.

Malgré l'opinion de Chantemesse, l'opinion dominante est restée acquise à la thèse de la toxine intracellulaire.

Nos expériences ont abouti par l'étude comparative des produits solubles et des corps bacillaires, par l'étude de la marche du pouvoir toxique dans les cultures, à la conviction qu'il s'agit vraiment d'une sécrétion toxique, d'une toxine soluble, d'une toxine proprement dite.

Nous nous sommes tout d'abord attachés à démontrer la toxicité des cultures filtrées et les conditions les plus favorables à l'obtention du meilleur rendement toxique.

Toxicité des cultures filtrées

La composition du milieu de culture a en premier lieu attiré notre attention. Nous avons fait de multiples essais à ce point de vue.

Nous avons cherché à augmenter le rendement toxique au moyen de milieux de culture spéciaux. Des bouillies de viande ou de rate, soumises à un certain degré de putréfaction, nous ont donné parfois des cultures remarquablement toxiques ; mais l'inconstance et l'irrégularité des résultats, les difficultés que nous avons rencontrées à régler l'obtention de produits toxiques dans ces conditions, nous ont fait abandonner cette méthode.

Dans l'hypothèse où ce serait surtout dans le milieu organique que le bacille d'Eberth élaborerait sa toxine, nous avons également songé à la chercher, soit dans le sang, les épanchements ou

les viscères (foie) des animaux infectés, soit dans des cultures faites *in vitro* dans des fragments de foie frais empruntés à des sujets sains. Mais devant les résultats obtenus, nous avons abandonné cette voie, et finalement nous avons adopté comme milieu de culture le bouillon de bœuf à 2 °/₀ de peptone de Witte, très notablement alcalin.

Influence de l'âge des cultures

Une condition capitale pour obtenir un bon rendement toxique et que des expériences multiples nous ont permis de très nettement établir, a trait à l'âge des cultures. Il est de toute nécessité d'agir avec des cultures jeunes. Tout le monde sait que le maximum du pouvoir infectant d'une culture de bacille d'Eberth est précoce ; il est atteint vers le 2ᵉ ou 3ᵉ jour. Le maximum du pouvoir toxique est presque aussi précoce ; il peut être atteint dès le troisième jour d'étuve.

Influence de l'aération

Pour obtenir un bon rendement toxique, il faut réunir des conditions qui permettent une pullulation rapide et abondante des bacilles ; il faut des cultures aussi riches que possible ; plus la richesse en bacilles sera grande et précoce, plus la toxicité sera elle-même précoce et plus aussi elle aura chance d'être élevée.

A ce point de vue, l'aération joue un rôle de très grande importance : une bonne aération, en favorisant et hâtant la pullulation des bacilles, sans doute aussi en stimulant leur fonctionnement, favorise l'élaboration des principes toxiques. Cette condition importe d'autant plus que la quantité de bouillon est plus grande.

Nous nous sommes bien trouvés de cultures faites dans du bouillon très étalé en couche mince (60 centimètres en fiole de Gayon) dans lequel nous faisions barboter bulle à bulle de l'air au moyen d'une aspiration continue.

Souvent, dans ces conditions, c'est après trois jours d'étuve que nous observons le maximum de toxicité.

Mais, fait de la plus haute importance et qu'il faut toujours avoir

présent à l'esprit quand il s'agit de la toxine éberthienne, nos expériences nous ont montré que cette toxine *était d'une fragilité extrême*. A partir du jour où la toxicité a cessé de croître, elle décroît rapidement dès les jours suivants.

La constatation de la toxicité dépend donc étroitement de l'âge auquel on éprouve la culture : laisser vieillir celle-ci dans l'espoir d'y voir s'accumuler la toxine comme l'ont fait certains auteurs, est le meilleur moyen de méconnaître la sécrétion toxique du bacille d'Eberth.

Quelle est la cause de cette baisse précoce de la toxicité ?

Nous avons tout d'abord montré que cet abaissement du pouvoir toxique était indépendant de la présence des bacilles ; il n'est pas dû à une action secondaire de ces derniers. La présence des bacilles vivants, loin d'être la cause de cette chute de toxicité, contribue à la modérer, sans doute en compensant dans une certaine mesure la perte graduelle de la toxine par l'addition de toxine nouvelle.

La chute du pouvoir toxique n'est pas due non plus à ce que le principe toxique serait volatil. Elle résulte d'une altération de ce principe toxique.

Cette altération résulte en partie de l'action de l'air ; cependant une couche isolante, placée sur une culture filtrée, ne suffit pas à l'infecter. L'influence de la température paraît également jouer un rôle dans l'altération d'une culture qui se poursuit.

En résumé, il faut donc compter, dans une culture qui évolue, sur deux facteurs : l'élaboration plus ou moins active d'une part, l'altérabilité de la toxine déjà dissoute d'autre part.

Propriétés de la toxine typhique

La substance qui donne de la toxicité aux cultures filtrées est précipitable par l'alcool et sensible à la chaleur modérée ; ces caractères la rapprochent des toxines proprement dites.

Même dans les meilleures conditions, la toxicité n'est jamais très forte. En injections péritonéales, les cultures filtrées tuent le cobaye dans le cours des premières vingt-quatre heures, à la dose de 4 % du poids des sujets ; en injection intraveineuse, la dose toxique est moins élevée et s'abaisse, surtout pour le lapin, au-dessous de 1 %.

Toxicité des corps bacillaires

Cette toxicité est faible, il est vrai. Mais les corps bacillaires, pris dans des conditions similaires et étudiés d'une façon rigoureusement comparative, ne sont pas plus toxiques que les cultures filtrées ; ils le sont généralement moins. C'était là le point important à établir. Si l'on considérait jusqu'alors les corps bacillaires comme plus toxiques que le liquide filtré, cela tenait à ce que la comparaison était faite dans des conditions tout à fait défectueuses. C'est ainsi que l'on comparait des poids de bacilles provenant de cultures sur milieu solide avec des poids de bouillon de culture.

Nous nous sommes placés dans des conditions rigoureusement comparables, en donnant à des cobayes, en injections dans le péritoine, d'une part les produits de filtration d'une quantité donnée de culture ; d'autre part, les corps bacillaires, séparés par filtration et tués par le thymol, provenant de *la même quantité de culture* par rapport au poids des sujets.

Ainsi éprouvés, les corps bacillaires sont en effet toxiques, mais leur toxicité est très variable ; elle peut être nulle ou extrêmement faible dans des bacilles très jeunes. La substance toxique ne paraît pas être un élément constitutif nécessaire des éléments bacillaires, mais un produit d'élaboration secondaire.

Comparés aux cultures filtrées, les corps bacillaires se sont montrés presque toujours moins toxiques. Dans quelques cas ils ont présenté une toxicité égale ou un peu supérieure, mais jamais beaucoup plus forte, tandis que la supériorité des cultures filtrées a été parfois très marquée.

La toxine est-elle versée dans le milieu ambiant par les bacilles vivants ou morts ?

Nos expériences démontrent en un sens la toxine intra-cellulaire : les bacilles vivants sont vecteurs de toxine. Mais il n'est pas exact que, suivant la conception de l'endotoxine, le principe toxique élaboré par les bacilles soit retenu solidement par eux

tant qu'ils sont vivants, et ne soit libéré que par leur mort et leur désagrégation. La substance qui donne aux cultures filtrées leur toxicité diffuse pendant la vie même des bacilles, est au maximum pendant leur plein fonctionnement. La diffusion dans le milieu n'est pas un phénomène cadavérique ; c'est un *phénomène vital*, une *sécrétion*, avec cette particularité qu'une quantité notable du produit paraît rester incorporée aux cellules productrices.

Nous pensons donc avoir démontré par nos expériences que parmi les produits au moyen desquels le bacille d'Eberth peut nuire (et quelle que soit l'importance à attribuer aux substances vraiment intracellulaires) se trouve une toxine soluble, une toxine proprement dite, responsable sans doute des actions à distance et des troubles généraux.

4° Le sérum antityphique

Les publications que nous venons d'analyser constituent en quelque sorte une conséquence de nos recherches sur la sérothérapie de la fièvre typhoïde. L'obtention d'un sérum antityphique a constitué, en effet, notre principal objectif ; et c'est à l'occasion de cette étude que nous avons pu recueillir sur la propriété agglutinative de nos divers sérums, sur l'exaltation de la virulence du bacille d'Eberth et la toxine de ce bacille, les faits que nous venons d'exposer.

Cette question de la sérothérapie de la fièvre typhoïde est une question particulièrement ardue. Nous nous sommes heurtés, pour l'obtention d'un sérum antityphique efficace, à quantité de faits absolument déconcertants et décourageants de prime abord, car ils ne cadraient nullement avec les notions résultant de l'étude des sérums thérapeutiques déjà usités dans la pratique.

Ces recherches, nous les avons poursuivies d'une façon ininterrompue depuis 1897. Nous avons immunisé les animaux les plus divers : cheval, mouton, chien, lapin, cobaye, par les méthodes les plus variées, et ces divers sérums, nous les avons essayés à l'égard des différents modes d'infection expérimentale. Peu à peu, nous sommes parvenus à mettre un peu de lumière au milieu de cette obscurité et à trouver la cause des résultats si disparates observés, si bien qu'à l'heure actuelle, après cette étude expérimentale minutieuse, nous pensons être à même d'aborder le côté clinique de la question dans les conditions de sécurité et, nous l'espérons, de succès, qu'on est en droit de demander à tout nouveau moyen thérapeutique.

Il nous serait difficile de faire séparément l'analyse des publications que nous avons faites sur ce sujet, sans nous exposer à des redites ; aussi, pour éviter cet inconvénient, grouperons-nous dans une même analyse les diverses publications se rapportant plus particulièrement à un point déterminé.

Contribution à l'étude expérimentale de la sérothérapie de la fièvre typhoïde (expériences sur la propriété préventive du sérum et de certains tissus des animaux immunisés à l'égard du bacille d'Eberth et du bacillus coli), thèse de doctorat, Montpellier, 9 juin 1900.

La sérothérapie de la fièvre typhoïde (*Montpellier-Médical*, 1900.)

Contribution à l'étude expérimentale de la sérothérapie de la fièvre typhoïde (avec M. le professeur Rodet), Congrès international de médecine, Paris, 1900.

Notre thèse inaugurale constitue un premier et important travail d'ensemble sur la question.

La première partie en est consacrée à une revue générale détaillée des recherches qui avaient été faites à cette époque sur la sérothérapie de la fièvre typhoïde.

La seconde partie, de beaucoup la plus importante, contient nos recherches expérimentales et les conclusions qu'elles nous suggérèrent à ce moment.

Avant d'étudier plus spécialement une méthode d'immunisation, nous avons tenu à nous rendre compte par nous-même des résultats fournis par les méthodes les plus diverses, de façon à faire porter ensuite notre étude et à concentrer nos efforts plus spécialement sur la méthode qui nous aurait fourni les meilleurs résultats.

A cet effet, nous avons essayé les méthodes d'immunisation les plus variées :

1° Immunisation par cultures chauffées ;
2° Immunisation par cultures filtrées ;
3° Immunisation par extraits glycérinés de corps bacillaires ;
4° Immunisation par les cultures vivantes.

Ces diverses matières d'immunisation, nous les avons administrées par des voies d'introduction variées :

Voie sous-cutanée ;

Voie intra-péritonéale ;

Voie intra-veineuse.

Nous avons recherché quelle était l'influence de l'espèce animale, et nous avons successivement immunisé par ces diverses méthodes les animaux les plus variés : chevaux, moutons, agneaux, chiens, lapins, cobayes.

Enfin, nous avons immunisé un certain nombre d'animaux non seulement à l'égard du bacille d'Eberth, mais encore à l'égard du bacille-coli.

Nous nous sommes demandé également si, chez les animaux immunisés contre le bacille-coli ou le bacille d'Eberth, les matières préventives ne se trouveraient pas en plus grande abondance dans certains organes, notamment la rate et la moëlle osseuse, et c'est ainsi que nous avons été amenés à expérimenter avec les extraits d'organes.

De même dans l'idée que peut-être, au moment de l'infection, il pouvait y avoir déjà formation dans l'organisme de substances préventives, nous avons fait aussi quelques expériences avec le sérum et les extraits d'organes d'animaux en état d'infection.

Nous avons eu soin enfin d'expérimenter avec le sérum de sujets neufs, de façon à bien nous rendre compte de ce qui revenait à l'immunisation.

Ces divers sérums, nous les avons éprouvés à l'égard de l'infection expérimentale, soit chez le lapin, soit surtout chez le cobaye.

Cette infection expérimentale, nous l'avons réalisée par diverses voies :

Voie péritonéale ;

Voie sous-cutanée ;

Voie intra-veineuse.

Nos sérums ont été essayés vis-à-vis de chacun de ces modes d'introduction, soit à l'égard des cultures complètes, soit à l'égard des toxines.

Déjà, dans ce premier travail, nous insistons fortement sur la différence qui existe au point de vue des résultats obtenus et du mode d'action du sérum, entre le mode d'infection par la voie pé-

ritonéale d'une part, la voie sous-cutanée et surtout la voie intra veineuse d'autre part.

Nos recherches ultérieures n'ont fait que confirmer cette manière de voir et lui donner plus d'importance. On verra plus loin, en effet, que la propriété par laquelle un sérum prémunit contre la péritonite typhique et celle par laquelle il peut protéger contre la forme septicémique de la maladie expérimentale, telle que la donne l'injection des bacilles vivants dans les veines, sont des propriétés nettement distinctes.

Les conclusions générales auxquelles ces premières recherches nous conduisirent, furent les suivantes :

Conclusions. — On peut obtenir des sérums doués de la propriété préventive à l'égard du bacille d'Eberth et du bacille-coli à l'aide des méthodes d'immunisation les plus diverses.

Les deux méthodes qui nous donnèrent les meilleurs résultats furent l'immunisation par cultures filtrées et l'immunisation par injections intra-veineuses de cultures complètes. Nous fûmes tout d'abord amenés à considérer la première comme légèrement supérieure, mais la suite de nos recherches nous fit au contraire donner la préférence à la seconde ; nous en exposerons plus loin les raisons.

Les sérums que nous avions obtenus étaient actifs non seulement à l'égard de l'infection intra-péritonéale, mais encore à l'égard de l'infection intra-veineuse, que nous considérons comme la meilleure méthode d'épreuve des sérums.

De même que nous avions constaté un pouvoir agglutinatif croisé de nos sérums coli et éberth, de même nous avons pu constater l'existence du pouvoir préventif croisé ; en d'autres termes, le sérum d'un animal immunisé contre le bacille-coli est actif à l'égard de l'infection par le bacille d'Eberth et réciproquement.

C'est là un nouvel argument des plus importants en faveur de la parenté de ces deux bacilles et de la théorie pathogénique de la fièvre typhoïde, soutenue par MM. Rodet et Gabriel Roux.

Nous insistons déjà fortement dans ce premier travail sur l'existence, dans le sérum antityphique, d'une propriété favorisante ou paradoxale, consistant en ce fait qu'une dose déterminée de sérum peut être préventive, alors qu'au contraire une dose plus

grande aura une propriété favorisante. C'est à l'étude de cette propriété favorisante et à la façon de l'éviter que nous devions surtout nous attacher dans nos recherches ultérieures. Pour expliquer cette propriété favorisante, nous avons émis à cette époque l'hypothèse qu'il devait exister dans les cultures des produits toxiques divers, lesquels ne seraient pas tous neutralisés par le sérum ; en d'autres termes, le sérum ne contiendrait pas de produits neutralisants pour tous les éléments toxiques des cultures du bacille d Eberth et du bacille-coli. Nos recherches ultérieures nous ont amené à modifier cette manière de voir.

Enfin, nos expériences avec les extraits d'organe nous ont permis de conclure que le tissu splénique des animaux immunisés ne présentait pas de propriété préventive nettement supérieure à celle du sérum, et que la moëlle osseuse lui était notablement inférieure.

Recherches expérimentales sur le sérum antityphique (avec M. le professeur Rodet), *Montpellier-Médical*, août 1905).

Recherches expérimentales sur le sérum antityphique (avec M. le professeur Rodet), *Lyon-Médical*, 24 décembre 1905.

Mécanisme de l'action du sérum antityphique (avec M. le professeur Rodet), *Montpellier-Médical*, mars 1902.

Phénomènes observés au cours de l'immunisation des animaux en vue de la préparation du sérum antityphique (avec M. le professeur Rodet). Rapport à la Caisse des recherches scientifiques, 15 décembre 1906.

Nos recherches précédentes avaient singulièrement rétréci le champ de nos investigations, les données du problème se précisaient, nos efforts allaient pouvoir s'adapter à un but mieux déterminé.

Trois faits ressortaient surtout avec netteté : 1° supériorité de l'immunisation par cultures filtrées et surtout par injections intra-veineuses de cultures complètes et vivantes :

2° Nécessité d'éprouver les sérums non pas seulement à l'égard de l'infection intra-péritonéale, mais surtout à l'égard de l'infection intra-veineuse ;

3° Existence dans le sérum d'une propriété favorisante.

Phénomènes observés au cours de l'immunisation.

La suite de nos expériences nous ayant montré la supériorité de l'immunisation par injections intra-veineuses de cultures complètes et vivantes, nous nous sommes plus particulièrement attachés à l'étude de ce mode d'immunisation.

L'immunisation mérite une attention toute particulière, car les animaux, et le cheval en particulier, sont extrêmement sensibles aux injections. Il faut procéder avec grande prudence, car si ce traitement n'est pas extrêmement modéré, on observe des troubles physiologiques variés : ascension thermique, destruction globulaire intense, abattement, inappétence, dénutrition progressive, cachexie.

Les doses d'injection ne peuvent être rapidement augmentées sans provoquer des troubles graves, même si l'on a soin de n'accroître que très graduellement les doses, le sujet n'est pas à l'abri de certains effets toxiques : les ascensions thermiques ne sont jamais supprimées. On ne peut pas même, par un traitement très graduel, arriver à faire supporter des doses vraiment fortes : il paraît impossible d'obtenir un haut degré d'immunité à l'égard des effets toxiques des bacilles vivants introduits dans la circula-

tion. Bien mieux, sous l'influence d'un traitement prolongé, les sujets, loin de devenir de plus en plus réfractaires, semblent devenir moins tolérants, du moins à l'égard de certains effets toxiques; des doses, même non supérieures à des doses déjà reçues, provoquent de l'inappétence, de l'apathie, soit d'une façon transitoire, soit d'une façon définitive, et, dans ce dernier cas, un véritable état cachectique. L'autopsie permet alors de constater des lésions viscérales chroniques diverses, notamment de la dégénérescence du foie. Vraisemblablement, si l'immunité s'acquiert assez vite, dans une certaine mesure du moins, à l'égard de certains principes toxiques, responsables d'effets aigus (la toxine proprement dite sans doute), l'organisme ne paraît pas du tout s'immuniser à l'égard d'autres éléments toxiques, peut-être les poisons à action locale, fauteurs de mortification ou de dégénérescence cellulaire.

Tous ces faits sont très importants à bien connaître. Nous comprendrons leur valeur lorsque nous les mettrons en parallèle avec les propriétés du sérum.

Méthodes d'épreuve des sérums.

Un point que nous avons visé à de multiples reprises dans nos communications a trait au mode d'épreuve du sérum.

Presque tous les auteurs se contentent, en effet, pour éprouver leur sérum, de l'introduire, mêlé aux bacilles, dans le péritoine du cobaye. Or, cette épreuve est tout à fait insuffisante pour juger de la valeur d'un sérum. En effet, dans l'infection péritonéale, on a affaire à un processus en grande partie local. Or, que demande-t-on surtout à un sérum ? C'est d'être efficace à l'égard de l'infection générale. Aussi nous sommes-nous astreints, malgré les complications de technique qui en résultent, à éprouver nos sérums vis-à-vis de l'injection intra-veineuse de culture chez le cobaye, pratiquée vingt-quatre heures après l'administration du sérum sous la peau ; nous avons choisi le cobaye, car les différences individuelles au point de vue des résultats de l'injection intra-veineuse sont beaucoup moins grandes chez ce dernier que chez le lapin.

L'importance de ce mode d'épreuve, que nous avions signalée dès nos premières recherches, n'a fait que s'accroître à nos yeux

par la suite, lorsque nous avons élucidé le mécanisme de la mort dans les deux cas.

Dans le cas d'injection péritonéale, les lésions sont confinées ou du moins très prédominantes dans la séreuse péritonéale. Manifestement, les bacilles injectés se multiplient dans la séreuse. L'exsudat, au moment de la mort, contient avec des éléments cellulaires en nombre très variable, une très grande quantité de bacilles, sa richesse étant souvent de beaucoup supérieure à celle d'une culture en bouillon peuplée au maximum. Il s'agit, en somme, d'une péritonite typhique, et le facteur essentiel est la pullulation bacillaire.

Il en va tout autrement dans le cas d'injection des bacilles dans les veines du cobaye. Outre que le tableau anatomo-pathologique est fort différent, la destinée des bacilles est également fort différente de ce qu'elle est dans le cas d'injection intra-péritonéale. Des numérations pratiquées sur le sang et les organes à divers stades de l'infection, montrent que les bacilles, loin d'augmenter de nombre, subissent une baisse graduelle, la mort coïncidant avec une réduction considérable du nombre des bacilles présents dans le sang et les organes. Le trait saillant dans ce mode d'infection, contrairement à l'infection péritonéale, c'est la destruction des bacilles. Il est clair que la mort doit être attribuée à une intoxication par les bacilles infectés eux-mêmes, qui versent autour d'eux leurs produits toxiques, non pas seulement en mourant et se désintégrant, comme le veut la théorie de l'endotoxine, mais aussi, avant de mourir, par cette sécrétion diffusible dont nous avons nettement constaté la réalité dans les milieux de *culture*.

Sérums antityphiques. Leurs propriétés multiples à l'égard de l'infection expérimentale (avec M. Rodet), Société de Biologie, 29 juillet 1905.

Sérum antityphique. Pouvoir antiinfectieux et pouvoir bactéricide (avec M. Rodet), Société de Biologie, 29 juillet 1905.

Infection typhique expérimentale et sérum antityphique. Sérum antiinfectieux et sérum antitoxique (avec M. Rodet), *Centralblatt für Bakteriologie. Originale*, 1906.

Sérum antityphique. Pouvoir bactéricide et pouvoir antialexique (avec M. Rodet), Rapport à la Caisse des recherches scientifiques, 15 décembre 1906.

Sérum antityphique. Propriété favorisante (avec M. Rodet), Rapport à la Caisse des recherches scientifiques, 15 décembre 1906.

Propriétés de sérums

Après l'exposé des phénomènes morbides si différents qui se passent dans le cas d'injection péritonéale, d'une part dans le cas d'injection intraveineuse d'autre part, il était facile de prévoir que tel sérum qui serait actif à l'égard d'un de ces modes d'infection, pourrait être inefficace à l'égard de l'autre. Nos expériences ont pleinement confirmé ces présomptions. Nous avons nettement démontré que la propriété par laquelle un sérum prémunissait contre l'injection intra-veineuse était nettement distincte de celle par laquelle il préservait contre l'injection péritonéale. Il s'agit de deux propriétés distinctes. Désignant par + le pouvoir préventif, par + P et + S respectivement le pouvoir préventif à l'égard de la péritonite typhique et à l'égard de la septicémie typhique, nous avons démontré que + P est une propriété du sérum, que + S en est une autre. En effet, ces deux propriétés sont indépendantes l'une de l'autre : un sérum peut posséder un haut pouvoir + P et être dénué du pouvoir + S ; par contre, tel autre sérum possèdera au maximum le pouvoir + S, avec un pouvoir + P très réduit.

Propriété (— S)

Malheureusement, les deux propriétés + P et + S ne sont pas les deux seules que l'on puisse constater dans un sérum antityphique. A côté de ces deux propriétés utiles, il en existe une qui est nuisible. Déjà dès nos premières recherches nous avions signalé l'existence de cette propriété fâcheuse ; elle a plus particulière

ment attiré notre attention dans nos recherches ultérieures. Elle consiste en ce fait que les sujets traités par le sérum, surtout lorsque la culture est donnée en injection intra-veineuse, peuvent mourir aussi vite que les témoins ou même avant eux, et que l'on peut voir une dose déterminée de sérum exercer une action préventive, alors qu'une dose plus élevée sera au contraire favorisante. Il y a lieu également, pour cette propriété favorisante, de tenir compte du moment d'administration par rapport à la culture. Tel sérum qui, donné au cobaye 24 heures avant l'injection intra-veineuse de culture, ne détermine que des effets préventifs, manifeste une propriété favorisante si on réitère les doses à partir du moment de l'injection infectante.

Il ne s'agit pas là d'une propriété banale du sérum ; car elle est nettement développée par l'immunisation. C'est cette propriété que nous avons désignée sous le nom de pouvoir — S.

En résumé, nous voyons donc que le sérum antityphique, considéré dans son action *in vivo* à l'égard de l'infection typhique expérimentale, peut présenter au moins trois propriétés distinctes : le pouvoir préventif à l'égard de l'infection éberthienne (pouvoir + P), le pouvoir préventif contre la septicémie éberthienne (pouvoir + S) et un pouvoir contraire ou favorisant à l'égard de ce dernier mode de l'infection expérimentale (pouvoir — S).

Mécanisme de l'action du sérum dans les cas de pouvoir + P, + S et — S.

Après avoir constaté la présence, dans nos sérums, de ces trois propriétés + P, + S et — S, nous nous sommes demandé quel était le mécanisme intime de l'action du sérum dans chaque cas. Nous avons pour cela étudié l'action du sérum *in vivo* et *in vitro*.

Pouvoir + P. — Lorsque nous avons envisagé les divers modes d'infection expérimentale en vue de l'épreuve des sérums, nous avons montré que, dans le cas d'injection péritonéale, il s'agit avant tout d'une pullulation microbienne. La prolifération, l'accroissement du nombre constitue le facteur essentiel de l'infection ; celle-ci est d'autant plus sévère, amène d'autant plus rapidement la mort pour une même dose de bacilles injectés, que la pullulation est plus intense et plus rapide.

Que faut-il donc pour qu'un sérum protège contre l'infection péritonéale ? Il faut et il suffit qu'il s'oppose à la pullulation bacillaire. Le sérum sera préventif s'il empêche cette multiplication. Par quel procédé s'oppose-t-il à cette pullulation ?

L'idée la plus répandue est que c'est en vertu de son pouvoir bactéricide ; et l'effet empêchant du sérum à l'égard de la péritonite typhique expérimentale est généralement assimilé à un effet bactéricide. De par les phénomènes que nous avons observés *in vitro* et *in vivo*, nous pensons que cette assimilation a été faite à tort.

En effet, ayant suivi de près ce qui se passe dans la cavité péritonéale à la suite de l'injection de bacilles et de sérum, non pas par de simples ponctions, méthode que nous jugeons tout à fait insuffisante, mais en sacrifiant les animaux à divers intervalles, nous avons vu que la réaction phagocytaire prédominait de beaucoup sur la dissolution extracellulaire : les bacilles sont pour ainsi dire balayés par les leucocytes réunis dans la séreuse en amas plus volumineux, que l'on ne peut bien observer qu'en ouvrant largement l'abdomen ; à un certain moment, les éléments bacillaires sont présents en nombre prodigieux dans ces amas leucocytaires, dans lesquels on peut suivre leur destruction (déformation globuleuse, dissolution), soit surtout dans l'intérieur même des phagocytes, soit à leur contact intime.

Cette activité phagocytaire peut être due :

1° Soit à une substance particulière du sérum qui stimule les phagocytes (stimuline) ;

2° Soit à une imprégnation des bacilles par l'ambocepteur ou sensibilisatrice, qui faciliterait l'action ultérieure des phagocytes.

Quel que soit ce mode d'action, ce qu'il y a de certain, c'est que la dissolution extra-cellulaire purement humorale n'est qu'un facteur secondaire, et si les bacilles sont détruits, c'est par la phagocytose surtout et non par un pouvoir bactéricide du sérum.

Du reste, l'étude du sérum *in vitro* va nous confirmer dans cette manière de voir :

Nous avons souvent recherché, en effet, dans nos sérums, l'action bactéricide *in vitro* par la méthode de la numération des colonies sur plaques : or, même en soumettant à cette épreuve des sérums très préventifs à l'égard de la péritonite expérimentale, nous n'avons jamais constaté qu'un pouvoir bactéricide très médiocre.

Le sérum immunisé frais déterminait un effet bactéricide, mais on ne pouvait affirmer que celui-ci fût supérieur à celui d'un sujet neuf de même espèce.

Un sérum peut donc posséder à un haut degré le pouvoir préventif ou antiinfectieux à l'égard de la péritonite typhique expérimentale, tout en n'étant pas ou en n'étant que très médiocrement bactéricide *in vitro*.

D'ailleurs, nous avons constaté, en outre, que les deux propriétés ne varient pas parallèlement. Etant donnés divers échantillons de sérum, comparés à la fois dans leur propriété antiinfectieuse et dans leur propriété bactéricide, celles-ci ne sont pas proportionnelles.

Nous concluons donc à l'indépendance de la propriété bactéricide et des propriétés antiinfectieuses, même en ne considérant dans ces dernières que celle qui s'adresse à la péritonite typhique expérimentale.

Du reste, en thèse générale, nous croyons que l'expression de « sérums bactéricides » est défectueuse et qu'il vaut mieux appeler « sérums antiinfectieux » par opposition aux sérums antitoxiques, les sérums dont le mode d'action consiste à s'opposer à l'infection par les microbes vivants.

Pouvoir + *S*. — Nous avons vu que dans le cas d'infection intra-veineuse, les phénomènes étaient tout différents de ceux qui se passaient dans le cas d'infection péritonéale. Il ne s'agit plus ici de pullulation microbienne ; bien au contraire, dans ce mode d'infection le trait saillant, c'est la destruction des bacilles injectés. La mort ne survient pas ici par infection proprement dite, mais bien par intoxication.

Nous sommes donc fondés à dire que lorsqu'un sérum agit dans le cas de septicémie expérimentale, c'est en vertu d'un pouvoir antitoxique. En d'autres termes, le pouvoir + S n'est autre que le pouvoir antitoxique.

Nous nous sommes du reste assurés maintes fois qu'un tel sérum possède un pouvoir de neutralisation à l'égard des produits toxiques du bacille d'Eberth, diffusés dans les cultures en bouillon.

Pouvoir — *S*. — S'il est assez facile de déterminer les causes

du pouvoir + P et + S, il est beaucoup plus difficile de déterminer celles qui donnent naissance au pouvoir — S.

Nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'un excès de dose devant exercer une influence fâcheuse, supprimant l'effet utile ou le remplaçant par un effet nuisible.

Nous croyons nécessaire d'attribuer les effets contraires à des substances différentes qui coexistent dans le sérum en proportions diverses, suivant les conditions de l'immunisation : à côté de la ou des substances utiles se trouvent une ou des substances nuisibles qui masquent, annulent ou contrebalancent les effets des premières.

Nous avons pensé, au début de nos recherches, que ces substances étaient des produits microbiens n'ayant pas donné lieu à la formation d'anticorps correspondant ; en d'autres termes, le sérum ne contiendrait pas de produits neutralisants pour tous les éléments toxiques des cultures de bacille d'Eberth.

Les constatations que nous avons faites au cours de l'immunisation de nos animaux, nous portent plutôt à admettre actuellement que la propriété favorisante est liée à la présence, dans le sérum, de substances d'origine cellulaire ou organique, par suite d'altérations d'ordre toxique relevant de l'immunisation.

Les phénomènes observés *in vitro* peuvent-ils de leur côté nous donner quelque éclaircissement sur cette propriété favorisante ?

On peut en effet nettement constater cette propriété favorisante *in vitro*.

Un sérum à dose suffisante peut protéger les bacilles contre l'action d'une alexine étrangère ; il est, en d'autres termes, doué d'un pouvoir antialexique ou antibactéricide. Neisser et Wechsberg, qui ont bien étudié ce phénomène (d'où le nom de phénomène de Neisser et Wechsberg sous lequel il est connu), pensent qu'il est dû à un excès de dose de sérum. La sensibilisatrice en excès détournerait l'alexine des corps bacillaires et les protègerait ainsi contre l'action de cette alexine.

Ce détournement de l'alexine expliquerait également pour eux la propriété favorisante *in vivo*.

Nos expériences ne nous permettent pas de souscrire à cette interprétation, du moins pour le sérum antityphique.

Nous avons recherché l'influence qu'exercent sur le phénomène, soit le nombre des bacilles, soit les diverses proportions de l'alexine

et les résultats que nous avons obtenus ne cadrent pas avec l'hypothèse « d'un détournement de l'alexine ». Cet effet antialexique ne résulte pas pour nous d'un excès de sensibilisatrice, mais d'une substance différente qui peut s'accumuler dans le sang au cours de l'immunisation.

Nous sommes assez enclins à établir, nous aussi, une relation étroite entre cette propriété paradoxale *in vivo* et la propriété paradoxale *in vitro*, par ce fait notamment que, chez certains de nos animaux, nous avons vu nettement ces deux propriétés croître parallèlement dans le cours de l'immunisation.

Ainsi donc nous pensons que la propriété favorisante, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, peut s'expliquer par la présence d'une substance d'origine cellulaire organique reconnaissant pour cause les phénomènes d'ordre toxique qui peuvent se produire au cours de l'immunisation ; le pouvoir — S se confondrait avec le pouvoir antibactéricide ou antialexique du sérum.

Peut-être avons-nous là l'explication de la médiocrité du pouvoir bactéricide du sérum, mais il est difficile de dire si cette médiocrité est due à ce que, dans l'organisme du sujet immunisé, il ne se produit que peu de sensibilisatrice ou à ce que l'action de celle-ci est plus ou moins masquée par l'intervention de la substance antagoniste.

En résumé, les propriétés diverses que l'on peut observer dans le sérum antityphique, sont les suivantes :

1° Pouvoir agglutinatif (et précipitant) ;

2° Pouvoir antiinfectieux (+ P), souvent confondu avec le pouvoir bactéricide ;

3° Pouvoir antitoxique (+ S) ;

4° Pouvoir favorisant (— S), se confondant peut-être avec le pouvoir antialexique ;

5° Pouvoir bactéricide (médiocre) ;

6° Pouvoir antibactéricide ou antialexique.

Le sérum antityphique dans ses rapports avec le mode d'infection expérimentale (avec M. Rodet), Société de Biologie, 28 juillet 1906

Sérum antityphique. Propriétés préventives dans leurs rapports avec les conditions de l'immunisation (avec M. Rodet), Rapport à la Caisse des recherches scientifiques, 15 décembre 1906.

Le sérum antityphique (avec M. Rodet), Société médicale des hôpitaux de Lyon, 11 décembre 1906.

Le sérum antityphique (avec M. Rodet), *Presse médicale*, janvier 1907.

Sérums antityphiques. Leur propriété favorisante, antagoniste de la propriété préventive ; possibilité d'y remédier (avec M. Rodet), Société de Biologie, 29 juillet 1905.

Les propriétés du sérum en rapport avec les conditions de l'immunisation.

En faisant varier les conditions de l'immunisation, on peut arriver, dans de certaines limites tout au moins, à faire prédominer telle ou telle propriété du sérum.

1° *Pouvoir* + *P.* — Il suffit d'une très petite quantité de cultures vivantes injectée dans les veines pour conférer au sérum le pouvoir antiinfectieux (+ P). Toutefois, dans de certaines limites, il y a un rapport direct entre l'intensité de ce pouvoir préventif et les doses de matière immunisante.

A partir d'un certain taux de ce pouvoir, la prolongation du traitement du sujet fournisseur du sérum ou l'augmentation des doses de cultures qu'on lui injecte sont à peu près sans influence ; bien mieux, si la tolérance du sujet est dépassée, on peut voir baisser la valeur de son sérum et même s'esquisser la propriété paradoxale.

L'immunisation au moyen de cultures filtrées ne développe pas ou seulement d'une façon insignifiante le pouvoir + P.

2° *Pouvoir* + *S*. — L'immunisation par injections intra-veineuses de cultures vivantes et l'immunisation par cultures filtrées, développent toutes deux le pouvoir préventif antisepticémique (+ S). Il est plus précoce avec le premier mode d'immunisation : cette propriété peut en effet être constatée dans le sérum, notamment chez le cheval, après l'administration de quantités extrêmement minimes de cultures, insuffisantes pour donner le pouvoir + P.

3° *Pouvoir* — *S*. — Au cours de l'immunisation, on voit apparaître aussi la propriété contraire — S, plus ou moins précoce, plus ou moins accentuée en proportion du pouvoir + S. Elle se montre avec les deux méthodes d'immunisation : très précoce dans le cas d'immunisation par toxine, elle est plus tardive chez les sujets immunisés par cultures vivantes en veines. De telle sorte que, comme nous l'avons constaté à plusieurs reprises, c'est nettement le pouvoir + S qui prédomine dans le sérum des premières saignées des sujets préparés par cette dernière méthode.

Les conditions qui peuvent accentuer le pouvoir — S sont multiples. C'est d'abord l'intolérance du sujet, laquelle peut résulter, soit de l'administration de trop fortes doses qui troublent son état physiologique, soit d'un traitement trop prolongé. L'intolérance n'est cependant pas la seule condition qui intervienne : les fortes doses de matière immunisante, même bien tolérées, ont une influence fâcheuse, et même la seule prolongation d'un traitement même modéré, comme nous l'avons observé chez un cheval qui nous donna, après un petit nombre d'injections à très petite dose, un excellent sérum, mais chez lequel la continuation du traitement dans des conditions identiques et sans aucun signe d'intolérance, développa progressivement le pouvoir — S.

Autant il est facile d'obtenir un bon sérum au début d'une immunisation par injections intra-veineuses de cultures vivantes, autant il est difficile de prolonger l'immunisation en évitant la propriété fâcheuse.

Moyens d'éviter l'apparition de la propriété — S

Il est évident que c'est là le point particulièrement délicat dans la préparation d'un sérum antityphique. Nous venons d'indiquer les conditions qui favorisaient le développement de cette propriété. Il faudra donc s'efforcer autant que possible de se mettre à l'abri de ces conditions fâcheuses. Il faudra respecter avant tout la tolérance du sujet et se souvenir que cette tolérance est très facilement vaincue au cours de l'immunisation, éviter les fortes doses et les traitements trop prolongés. Un petit nombre d'injections à petites doses ménageant bien la tolérance du sujet nous paraît être à l'heure actuelle le meilleur moyen d'éviter la production de cette propriété favorisante ou tout au moins de la réduire au minimum.

En résumé, on voit que le point particulièrement délicat dans la préparation d'un sérum antityphique consiste dans le réglage exact des doses de culture destinées à l'immunisation.

Moyens de corriger la propriété — S

Mais malgré tout le soin qu'on met à réaliser ces desiderata, il est très difficile d'empêcher l'apparition de cette propriété — S. Nous avons dès lors tenté de la corriger dans un sérum qui, malgré tout, en serait doué. Nous nous sommes en particulier adressé dans ce but aux *antisérums*. Si la substance favorisante dérive d'altérations cellulaires ou organiques nous avons des chances de provoquer dans l'organisme d'un sujet qui recevra des injections réitérées de ce sérum des substances neutralisantes, et nous pourrons obtenir un « antisérum » capable de remédier aux propriétés fâcheuses du sérum primaire. Nos expériences ne sont point encore assez avancées pour nous permettre des conclusions fermes sur la valeur de ces antisérums.

Comme conclusion à toute cette étude du sérum antityphique, nous dirons que : l'existence de cette propriété favorisante dans le sérum antityphique explique que nous n'ayons pas voulu utiliser ce sérum en clinique avant d'en avoir fait une étude minutieuse au point de vue expérimental. Mais nous pensons actuellement avoir poussé assez à fond cette étude pour que son emploi en clinique puisse être fait avec succès, nous l'espérons, en tout cas avec sécurité.

II

TUBERCULOSE

1° Agglutination

Le séro-diagnostic de la tuberculose (Revue générale et nouvelle statistique), *Montpellier-Médical*, janvier et février 1903.

Le séro-diagnostic de la tuberculose. Congrès pour l'avancement des sciences, Lyon, août 1906.

Le séro-diagnostic de la tuberculose et l'infection éberthienne (Société des sciences médicales de Montpellier, janvier 1907).

Le séro-diagnostic de la tuberculose présente un intérêt pratique considérable. Grâce à l'obligeance de MM. Arloing et Paul Courmont, qui ont bien voulu nous fournir un échantillon de leur bacille tuberculeux homogène, nous avons pu en aborder l'étude.

Nous avons fait de la question une revue générale détaillée. Nous y décrivons minutieusement la technique du procédé, en insistant sur les points que notre pratique nous a montrés comme particulièrement importants au point de vue de la facile constatation du phénomène de l'agglutination, en particulier sur l'utilité de la dilution des cultures.

Nous indiquons ensuite les résultats obtenus par les divers auteurs dans les différentes manifestations de la tuberculose.

Nous avons nous-même pratiqué le séro-diagnostic d'Arloing-Courmont dans plus de 600 cas.

Les conclusions que nous avons tirées de cette étude sont les suivantes :

Chez les malades cliniquement tuberculeux, la séro-réaction a été positive dans 92 % des cas.

Les résultats négatifs ont trait à des formes graves. Il y a donc un séro-pronostic de la tuberculose.

Chez les sujets sains en apparence, nous avons eu 35 % de cas positifs.

Ces chiffres sont tout à fait de même ordre que ceux donnés par MM. Arloing et Courmont.

Chez les malades non tuberculeux (en apparence tout au moins), la séro-réaction peut être positive.

Dans cet ordre d'idées, une mention spéciale doit être faite pour la fièvre typhoïde.

Sur 60 cas de dothiénentérie, la séro-réaction d'Arloing-Courmont nous a donné un résultat positif dans 90 % des cas.

Donc, impossibilité de distinguer la granulie de la fièvre typhoïde à l'aide de la séro-réaction.

Il ne faut pas vouloir demander au séro-diagnostic d'Arloing-Courmont plus qu'il ne peut donner. Ce n'est qu'un élément de diagnostic qui vient s'ajouter aux autres éléments fournis par la clinique ou le laboratoire ; c'est d'après l'ensemble de ces données et non pas d'après le séro-diagnostic seul que le clinicien doit se prononcer.

Sur le passage de la propriété agglutinative de la mère au fœtus dans les cas de tuberculose maternelle (avec le docteur Pagès), Société de Biologie, 25 juillet 1903 ; *Montpellier-Médical*, 1903.

Les conclusions que nous avons tirées de ce travail sont les suivantes :

1° Le sérum des nouveau-nés, issus de mères tuberculeuses, n'agglutine pas en général le bacille de la tuberculose ;

2° Quand l'agglutinine existe en abondance dans le sang de la mère, une certaine quantité de cette agglutinine peut pénétrer dans l'organisme fœtal ;

3° Il peut y avoir formation autonome d'agglutinine par le fœtus.

2° La vaccination antituberculeuse

Essais de vaccination antituberculeuse à l'aide des cultures de tuberculose homogène, Congrès pour l'avancement des sciences, Lyon, août 1906.

Vaccination antituberculeuse, Société de Biologie, janvier 1907.

Je me suis demandé si le bacille tuberculeux homogène dont MM. Arloing et Courmont avaient bien voulu m'envoyer un échantillon pour la pratique du séro-diagnostic de la tuberculose, ne pourrait pas donner de bons résultats dans la vaccination antituberculeuse.

Les idées directrices qui m'ont engagé à aborder cette voie ont été les suivantes : d'une part, il m'a semblé qu'on pourrait arriver plus facilement à des résultats appréciables dans l'étude de la vaccination que dans l'étude de la sérothérapie. D'autre part, le bacille tuberculeux homogène m'a paru *a priori* pouvoir jouer le rôle d'un vaccin : c'est en effet un bacille tuberculeux qui a perdu en grande partie sa résistance à la décoloration par les acides, due, comme on le sait, à des acides gras, et qui, par conséquent, doit être beaucoup plus sensible que le bacille tuberculeux humain aux actions humorales ou phagocytaires. En outre, son homogénéité même rend beaucoup plus commodes les diverses manipulations qu'on peut avoir à lui faire subir. Le bacille tuberculeux homogène m'a donc semblé tout particulièrement indiqué pour tenter des essais de vaccination.

J'ai alors au préalable étudié les propriétés pathogènes de ce bacille tuberculeux homogène, et j'ai constaté qu'elles différaient tout à fait de celles du bacille tuberculeux humain.

La mort du cobaye n'est obtenue qu'avec des doses parfois extrêmement considérables de culture (10 centimètres cubes). L'autopsie ne révèle aucun tubercule. Suivant les cas, on peut observer,

soit l'absence complète de lésions macroscopiques, soit une congestion plus ou moins intense des divers organes, soit enfin une transformation fibreuse plus ou moins accentuée de certains viscères, du foie en particulier.

Avec des doses moindres, quoique encore relativement très élevées, l'animal survit. Il continue à présenter tous les attributs de la santé ; il mange bien, augmente de poids ; il n'a pas de fièvre ; si cette fièvre se produit, ce n'est que très peu de temps après l'injection et d'une façon tout à fait éphémère.

Ces expériences tendaient donc à montrer que le bacille tuberculeux homogène présente la plupart des caractères qu'on est en droit de réclamer d'un vaccin.

Après avoir ainsi déterminé les effets pathogènes de ce bacille tuberculeux homogène, j'ai fait sur le cobaye des expériences multiples pour voir dans quelles conditions on pourrait déterminer un effet vaccinant.

J'ai étudié à ce point de vue les cultures complètes et vivantes jeunes, les cultures anciennes et desséchées (9 à 10 mois), les cultures chauffées, les cultures filtrées.

J'ai étudié les effets d'une seule ou de plusieurs inoculations, l'influence de l'intervalle qu'on laisse s'écouler entre les inoculations vaccinantes ainsi qu'entre ces inoculations et l'inoculation d'épreuve.

Je n'ai pu encore déterminer avec une précision absolue les effets relatifs à chacune de ces conditions. Il y a cependant quelques points qui m'ont paru se dégager avec assez de netteté.

Un premier fait capital a trait au temps qui s'écoule entre la dernière inoculation vaccinante et l'inoculation d'épreuve. Ce temps doit être assez considérable ; si on fait l'inoculation d'épreuve au bout de peu de temps (15 jours environ), on s'expose à un échec certain ; si, au contraire, cette inoculation d'épreuve n'est faite qu'au bout de 2 à 4 mois, on pourra constater l'effet vaccinant.

Le nombre des inoculations vaccinantes joue aussi un grand rôle. Pour le moment les résultats les meilleurs m'ont été fournis par deux inoculations préventives à dose assez faible, la seconde à dose moindre que la première, assez espacées l'une de l'autre, avec inoculation d'épreuve au bout de 4 mois.

Une expérience faite dans ces conditions m'a donné des résul-

tats particulièrement remarquables. L'inoculation d'épreuve tua tous les cobayes témoins en un mois ; il s'agissait donc d'une épreuve très sévère ; les cobayes traités eurent une survie de 3 à 4 mois, quelques-uns de 6 mois, les autres une survie définitive.

Nous ne pouvons nous empêcher de faire remarquer l'intérêt de pareils résultats. Cette expérience nous prouve qu'employées dans des conditions déterminées, les cultures de tuberculose homogène peuvent vacciner efficacement contre la tuberculose.

Nous rappellerons que c'est une idée analogue qui a guidé M. le professeur Arloing dans ses belles recherches sur la vaccination antituberculeuse, recherches communiquées au Congrès pour l'avancement des sciences tenu à Lyon en août 1906. Nous sommes particulièrement heureux d'avoir pu apporter une modeste contribution à cette œuvre et d'avoir confirmé pour notre faible part les résultats annoncés par le grand savant lyonnais.

De nombreuses recherches sont certainement encore nécessaires pour mieux régler les temps de cette vaccination et voir dans quelles conditions se manifeste son maximum d'activité, mais nous considérons comme démontrée la réalité de cette action vaccinante.

3° La Tuberculose et les courants de haute fréquence

Action des courants de haute fréquence sur la tuberculose expérimentale (avec le docteur Denoyès), Premier Mémoire, Archives d'électricité médicale, novembre 1900.

Action des courants de haute fréquence sur la tuberculose expérimentale (avec le docteur Denoyès), Deuxième mémoire, Archives d'électricité médicale, 1901.

Action des courants de haute fréquence sur la tuberculose expérimentale, Montpellier Médical, 1901.

A la suite d'une note de M. Doumer à l'Académie des Sciences (février 1900) sur les bons effets des courants de haute fréquence sur la tuberculose pulmonaire chronique, nous avons entrepris l'étude de l'influence de ces courants sur la tuberculose du cobaye, afin de vérifier dans le domaine expérimental les faits signalés par cet auteur dans le domaine clinique.

Nos expériences ont porté sur une soixantaine de cobayes.

Nous avons employé l'effluve et l'autoconduction séparés ou associés, et pour chacun de ces modes d'application l'influence soit du traitement immédiat (préventif), soit du traitement tardif (curatif).

La durée des séances était en général de cinq minutes, soit pour l'effluve, soit pour l'autoconduction ; leur nombre de trois par semaine pour le traitement modéré, de six par semaine pour le traitement intensif.

Nous avons constaté que les courants de haute fréquence exercent dans certaines conditions d'application et particulièrement sous forme d'effluve à dose modérée, une heureuse influence sur la marche de la tuberculose expérimentale, sans pouvoir toutefois en empêcher la généralisation.

4° La recherche du bacille de Koch

Sur la recherche du bacille de Koch pour le procédé de Jousset, Montpellier-Médical, mars 1903.

Sur la valeur de l'inoscopie, Société de Biologie, décembre 1906 ; *Montpellier-Médical*, décembre 1906.

Nous avons été des premiers à confirmer les bons résultats de la méthode inoscopique préconisée par M. A. Jousset.

Nous avons montré, à la suite de cet auteur, que nombre d'hydrocèles qualifiées d'essentielles et d'ascites attribuées à des cirrhoses, étaient en réalité d'origine tuberculeuse.

Nous avons insisté sur certains détails de technique qui ont une grande importance pratique, en particulier sur la nécessité de ne pas décolorer trop fortement les préparations, les bacilles des exsudats étant souvent moins résistants à la décoloration que les bacilles des crachats.

Nous avons conclu que la méthode de Jousset était d'une application relativement facile et pouvait rendre de grands services dans la recherche du bacille de Koch au sein des diverses humeurs de l'organisme.

III

LEUCÉMIES

Un cas de leucémie splénique myélogène (avec le docteur V. Riche), *Montpellier-Médical*, 4 mars 1906.

Traitement des leucémies par les rayons X (avec le docteur Marquès), Congrès pour l'avancement des sciences, Lyon, août 1906.

Traitement des leucémies par les rayons X (avec le docteur Marquès), *Montpellier-Médical*, 1906.

Traitement des leucémies par les rayons X (avec le docteur Marquès), Archives d'électricité médicale, janvier 1907.

Nous avons soigneusement étudié, au point de vue hématologique, un certain nombre de sujets atteints de maladies des organes hématopoiétiques, des leucémiques en particulier, qui étaient soumis au traitement par les rayons X dans le service d'électrothérapie de M. le professeur Imbert.

Nous avons recherché les modifications quantitatives et qualitatives des globules blancs, étudié la rapidité avec laquelle s'effectuait leur diminution, leurs variations de nombre après chaque séance. Nous avons insisté sur l'importance de l'examen des globules rouges au point de vue du pronostic, et noté les modifications qui se produisent du côté de la rate et de l'état général. Ayant eu la bonne fortune de pouvoir suivre plusieurs de nos malades pendant de longues périodes, nous avons pu non seule-

ment constater le temps nécessaire à l'amélioration maxima, mais encore le temps pendant lequel les bons effets obtenus se maintenaient. Cette étude détaillée de nos malades nous a permis de préciser quelques points du traitement, importants au point de vue pratique.

En particulier, chez certains sujets, le nombre des globules blancs, après avoir subi une baisse considérable et être tombé, par exemple, de 150.000 à 20.000, peut rester stationnaire malgré une longue prolongation du traitement. Lorsque l'examen hématologique fait constater cet arrêt dans la baisse des globules blancs et que, d'autre part, l'état général est devenu satisfaisant, il faut cesser le traitement ; sa continuation ne pourrait avoir que des résultats fâcheux.

Les malades, après guérison apparente, ne doivent pas être abandonnés à eux-mêmes. Il s'agit plutôt, en effet, d'amélioration que de guérison véritable. Il faut avoir soin d'examiner leur sang tous les 15 jours ou tous les mois et recommencer une nouvelle série de séances lorsque cet examen fait constater une augmentation notable des globules blancs.

IV

FORMULES LEUCOCYTAIRES

Nous avons eu la possibilité, dans le service de notre maître M. le professeur Carrieu, en particulier dans ses pavillons de contagieux de l'hôpital Suburbain, d'examiner, au point de vue hématologique, un grand nombre de sujets atteints de maladies diverses. Nous avons été amenés ainsi à étudier la formule leucocytaire de la variole, de la varicelle, de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et du cancer.

Au point de vue de la technique suivie, nos numérations ont été faites à l'aide de la chambre humide graduée de Malassez et le pourcentage des diverses variétés leucocytaires établies, en comptant de 250 à 300 globules blancs sur des préparations colorées à l'hématéine-éosine, à la thionine phéniquée et au triacide d'Ehrlich.

Formule leucocytaire de la variole et de la varicelle. Valeur de la formule leucocytaire pour le diagnostic précoce de la variole, Société des sciences médicales, décembre 1903.

L'examen de six malades atteints de variole nous a permis de confirmer les résultats obtenus par MM. Jules Courmont et Montagard : il s'agit bien d'une mononucléose avec myélocytose.

L'existence de cette formule dès la période d'invasion peut rendre d'utiles services au diagnostic. Par exemple, dans le cas où la présence d'un rash scarlatiniforme pourrait induire en erreur,

la formule leucocytaire permettra de faire le diagnostic entre la variole d'une part et la scarlatine d'autre part (polynucléose avec éosinophilie).

Dans deux cas de varicelle, nous n'avons trouvé ni myélocytes ni hématies nucléées : ces constatations seraient donc en faveur des idées de Ed. Weil et Descos, pour lesquels la formule leucocytaire de la varicelle est différente de celle de la variole.

La leucocytose dans le cancer de l'estomac, Société des sciences médicales de Montpellier, 12 février 1904.

Formule leucocytaire du cancer, Société des sciences médicales de Montpellier, janvier 1907, et *in* Forgue : *Valeur de l'examen du sang en chirurgie chez les cancéreux, Montpellier-Médical*, 28 janvier 1906.

J'ai examiné le sang de 42 sujets atteints de cancer de divers organes. Dans 40 % des cas, j'ai noté de l'hyperleucocytose, dans 40 % une leucocytose normale, et dans 20 % des cas de l'hypoleucocytose.

La polynucléose existait dans 7 % des cas pris d'une façon globale, dans 85 % des cas à hyperleucocytose, et, fait intéressant, dans 61 % des cas à leucocytose normale, et dans 50 % des cas à hypoleucocytose.

Malgré cette particularité, la formule leucocytaire nous a paru être trop variable pour pouvoir être d'un bien grand secours au diagnostic.

Sur les 8 cas de cancer de l'estomac que nous avons examinés, 5 fois nous avons constaté de l'hyperleucocytose et 3 fois une leucocytose normale. Chez 6 de ces malades, la leucocytose digestive faisait défaut. Dans les cas de cancer de l'estomac, la constatation de cette hyperleucocytose avec polynucléose et absence de leucocytose digestive pourra être de quelque utilité au diagnostic, si l'examen clinique ne permet pas de trouver d'autres causes pouvant expliquer cette hyperleucocytose.

Formule leucocytaire de la rougeole et de la rubéole. Société de Biologie, décembre 1906 ; *Montpellier-Médical*, décembre 1906 ; *Archives de médecine expérimentale*, décembre 1906.

J'ai établi, au cours de deux épidémies distinctes de rougeole et de rubéole, observées dans le service des contagieux de M. le professeur Carrieu, la formule leucocytaire de ces deux maladies. J'ai examiné 22 cas de rougeole et 30 de rubéole. La formule leucocytaire de la rubéole n'avait donné lieu encore qu'à un petit nombre de recherches.

Le plus souvent, à la phase d'éruption, on note dans la rougeole de l'hypoleucocytose avec mononucléose et dans la rubéole de l'hyperleucocytose avec polynucléose.

Ces différences cependant ne sont pas assez constantes pour que l'on soit en droit de se baser exclusivement sur la formule leucocytaire pour trancher un diagnostic hésitant entre les deux maladies.

Formule leucocytaire des oreillons, Soc. des sciences médicales de Montpellier, janvier 1907.

Etude hématologique de 12 malades atteints d'oreillons. Dans les cas d'oreillons sans orchite, hyperleucocytose pas très élevée avec mononucléose. L'apparition de l'orchite change la formule : augmentation parfois considérable des leucocytes et polynucléose. Confirmation des résultats de Sacquépée.

Vésicatoire et leucocytose (en collaboration avec M. le professeur Carrieu), Société de Biologie, décembre 1906.

Nous nous sommes attachés à bien mettre en lumière un côté de l'action du vésicatoire qui, selon nous, n'a pas été assez pris en considération ; c'est la stimulation, le coup de fouet qu'il donne à la phagocytose.

Depuis la communication de M. le professeur Carrieu au Congrès de Toulouse, en 1902, nous avons continué l'étude de cette

question ; nos nouvelles recherches sont venues confirmer et compléter nos premières constatations.

Le vésicatoire ne se borne pas seulement à provoquer une augmentation des globules blancs, *in situ*, au point révulsé ; cette augmentation se produit encore dans la circulation générale, elle peut atteindre plusieurs milliers, 6.000 et parfois davantage. Elle se produit rapidement, mais peut persister parfois plusieurs jours ; les globules blancs ne reviennent que peu à peu à la normale.

C'est surtout dans les cas, où, avant l'application du vésicatoire, existe un chiffre de globules blancs inférieur à la normale ou la dépassant de peu, que l'on observe l'augmentation la plus considérable des globules blancs ainsi que les meilleurs effets thérapeutiques.

Les modifications des globules blancs ne sont pas seulement qualitatives, elles sont aussi quantitatives ; il y a polynucléose avec éosinophilie.

En rapprochant les constatations hématologiques des données de la clinique, nous avons vu que les bons effets thérapeutiques correspondent aux cas où l'augmentation de la leucocytose et l'éosinophilie sont nettement marquées. Lorsque, au contraire, l'augmentation des leucocytes ne se produit pas ou est insignifiante, l'effet thérapeutique est le plus souvent à peu près nul.

Si l'on considère maintenant que les polynucléaires, sur lesquels porte surtout l'augmentation, sont par excellence les éléments de la phagocytose et que l'éosinophilie indique, d'après l'opinion la plus répandue, une tendance de l'organisme malade à entrer dans la période de convalescence, on sera amené à conclure tout naturellement qu'à cette hyperleucocytose doit correspondre une augmentation de la phagocytose et que le vésicatoire doit agir surtout par la stimulation, par le coup de fouet qu'il donne à cette phagocytose.

Le vésicatoire peut également donner d'utiles renseignements au pronostic : l'absence de réaction indique en général un atteinte grave ; une réaction marquée est au contraire le plus souvent d'un bon pronostic.

V

OBSERVATIONS CLINIQUES ET RECHERCHES DE LABORATOIRE DIVERSES

Méningite tuberculeuse apyrétique survenue chez un coxalgique à la suite d'une rougeole et d'une variole intercurrentes, Soc. des sc. médic. de Montpellier, juin 1904.

Intéressante observation d'un petit garçon âgé de 2 ans, chez lequel une rougeole et une variole exercèrent une influence éminemment favorisante sur la marche du processus tuberculeux. Les autres particularités de ce cas sont :

2° L'absence de fièvre ;

3° La rapidité de l'évolution ;

4° La forte pression du liquide céphalo-rachidien ;

5° La limpidité parfaite de ce liquide ;

6° La formule nettement lymphocytaire qui permit d'établir le diagnostic de nature pendant la vie ;

7° Enfin, le séro-diagnostic d'Arloing, négatif avec le liquide céphalo-rachidien (ce qui est du reste la règle, l'agglutinine ne passant pas dans le liquide céphalo-rachidien), et positif avec le sang.

Méningite tuberculeuse chez une syphilitique. Evolution de la formule leucocytaire du liquide céphalo-rachidien. Bons effets de la ponction lombaire et des injections d'éther camphré. Rein unique, Soc. des sc. méd. de Montpellier, 20 janvier 1905.

Il s'agit d'une malade du service de M. le professeur Carrieu, fille publique, syphilitique, qui contracta une méningite dont on put vérifier à l'autopsie la nature tuberculeuse. La ponction lom-

baire, pratiquée dès le début de la maladie et 3 jours plus tard, permit de constater l'évolution de la formule leucocytaire du liquide céphalo-rachidien. Le premier examen donna 60 % de polynucléaires et 40 % de lymphocytes ; le second, 97 % de lymphocytes et 3 % de polynucléaires. La première ponction lombaire eut un effet thérapeutique immédiat remarquable. Aussitôt après cette ponction, la malade, qui était plongée dans le coma le plus complet, reprit ses sens, se mit à parler et à répondre aux questions qu'on lui adressait ; l'amélioration dura trois jours ; les ponctions lombaires suivantes ne furent pas suivies d'effets aussi heureux.

Nous eûmes particulièrement à nous louer, chez cette malade, des injections d'éther camphré. A la dernière période de l'agonie, alors qu'une injection d'huile camphrée n'avait produit qu'une amélioration extrêmement fugace et légère, on vit à la suite d'une injection d'éther camphré une véritable résurrection se produire. La malade sortit de son coma, ouvrit les yeux, sembla reconnaître les personnes qui l'entouraient, et put même répondre assez bien aux questions qu'on lui posait.

Les effets de ces injections ne tardèrent pas du reste à s'amoindrir de plus en plus, et la malade finit par succomber.

A l'autopsie, on constata une méningite tuberculeuse typique des foyers de tuberculose pulmonaire et la curieuse particularité d'un rein unique.

Le traitement des névrites par les courants de haute fréquence (avec le docteur Denoyès), *Archives d'électricité médicale*, 1901.

Beaucoup d'auteurs considéraient les courants de haute fréquence comme contre-indiqués dans le traitement des névrites. Nous avons montré, au contraire, que dans certaines conditions d'application, ils peuvent amener une amélioration considérable et même une guérison complète. Chez deux malades du service de M. le professeur Carrieu, atteints, l'un de polynévrite saturnine, l'autre de polynévrite d'origine grippale, les divers troubles de la motilité et de la sensibilité furent rapidement atténués. A leur sortie de l'hôpital, la restauration fonctionnelle pouvait être considérée comme complète. En outre, l'examen des réflexes et la recherche

des réactions électriques permirent de constater, autant qu'il est possible de s'en rendre compte par ces moyens d'investigation, la rétrocession des lésions anatomiques.

Sur l'existence possible, d'après un cas de M. le professeur Forgue, d'une lymphadénie splénique tuberculeuse à forme leucémique. Quelques réflexions sur le traitement des leucémies, Soc. des sc. médic. de Montpellier, 13 mars 1903.

Considérations développées au cours d'une discussion qui eut lieu à la Société des sciences médicales de Montpellier à propos d'une communication du docteur Abadie sur une intéressante malade du service de M. le professeur Forgue. J'émettais, en terminant, l'idée qu'il y aurait peut-être lieu d'essayer pour le traitement des leucémies les sérums leucotoxiques.

Traitement curatif du tétanos par les injections intra-veineuses de sérum antitétanique, Soc. des sc. médic. de Montpellier, 25 avril 1902.

Des expériences comparatives instituées chez le lapin sur l'action du sérum donné à titre curatif en injections sous-cutanées, intra-cérébrales et intra-veineuses, nous amènent à penser que le maximum d'action revient aux injections intra-veineuses.

Angine diphtéroïde fuso-spirillaire dans la scarlatine (avec le professeur agrégé Vedel), Soc. des sc. méd. de Montpellier, 24 février 1905.

Observation d'une enfant de 2 ans, dont la sœur avait été atteinte un mois et demi auparavant d'une angine diphtérique bénigne mais confirmée par le laboratoire, et qui fit une angine diphtéroïde au début d'une scarlatine sévère.

L'examen bactériologique permit de constater l'absence du bacille diphtérique et la présence de nombreux bacilles de Vincent associés à des spirilles (symbiose fuso-spirillaire).

Parmi les angines de début de la scarlatine, il convient donc de citer l'angine de Vincent.

Recherches sur la botriomycose, Soc. des sc. médic. de Montpellior, 30 janvier 1903.

Etude bactériologique de deux échantillons de botryocoque provenant, l'un de Lyon, l'autre de Prague, étude qui tend à nous faire assimiler le botryocoque au staphylocoque. Nous n'avons pu faire cependant l'inoculation au cheval, qu'on considère comme l'épreuve la plus importante, l'inoculation de botryocoque donnant lieu chez cet animal à la production de masses muriformes, ce qui n'a pas lieu avec le staphylocoque.

Ostéomyélite post-typhique du radius droit (association de bacille d'Eberth et de streptocoque) (avec le docteur V. Riche), Soc. des sc. médic. de Montpellier, 10 mars 1905.

Cette observation d'ostéomyélite post-typhique est intéressante par les points suivants : la localisation osseuse est survenue à la suite d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, ayant évolué sans aucun incident en quatre semaines. Or, les lésions osseuses s'observent surtout dans les formes graves et prolongées de l'infection éberthienne. De plus, elle est apparue deux semaines seulement après la fin de la maladie, et c'est le radius qui a été intéressé. Or, le maximum de fréquence s'observe en général de 6 à 8 semaines après la chute de la fièvre. Leur siège de prédilection est surtout au membre inférieur, et plus particulièrement au tibia. Quand le membre supérieur est atteint, ce qui est plus rare, c'est ordinairement l'humérus qui est en cause, quelquefois le cubitus, beaucoup moins souvent le radius.

Cette observation est encore intéressante par ses particularités anatomiques. L'ostéite post-typhique est ordinairement une ostéopériostite, rarement une panostéite, au sens macroscopique du mot. Or, dans le cas qui nous occupe, il y avait un séquestre central, baignant dans des fongosités purulentes, et entouré par une zone éburnée d'ostéite condensante que recouvrait elle-même un périoste épaissi, tuméfié, injecté, non adhérent. Il ne s'agit donc pas du type ordinaire de l'ostéite typhique, mais d'une forme qui rappelle plutôt l'ostéomyélite des adolescents.

Cette observation est enfin intéressante encore par l'examen

bactériologique qui a permis de constater dans les fongosités recueillies la coexistence de bacille d'Eberth et de streptocoque. Or si ces deux bacilles se rencontrent fréquemment isolés dans des cas de ce genre, il est beaucoup plus rare d'observer leur association.

Anémie pernicieuse progressive, Société de Biologie, janvier 1907.

Observation d'une malade, sur laquelle nous avons déjà fait une conférence clinique dans le service de notre maître le professeur Carrieu.

Il s'agit d'une femme de 28 ans, multipare, chez laquelle l'anémie s'installa au cours du 3e mois de la 5e grossesse, à la suite d'une grippe à forme gastro-intestinale.

Cette femme nous a présenté un des chiffres de globules les plus bas qui aient été enregistrés dans les annales hématologiques. Trois jours avant sa mort, les globules rouges n'étaient plus qu'au nombre de 150.000.

Le traitement par les rayons X n'eut aucun effet utile.

La pathogénie de cette anémie pernicieuse progressive nous paraît devoir relever d'une auto-intoxication gravidique qui, à la faveur d'une lésion rénale (constatée à l'autopsie) est allée porter son atteinte sur le système organique qui offrait le moins de résistance, le système hématopoiétique, lequel était chez cette malade taré originellement.

Un cas de lèpre, Société de Biologie, janvier 1907.

Malade habitant une campagne des environs de Montpellier, et n'ayant jamais quitté la région. Les ulcérations qu'il portait au visage et aux extrémités n'avaient pu être rapportées à une maladie déterminée. M. Carrieu, qui vit le malade en consultation, pensa à la lèpre, malgré l'invraisemblance du fait. L'examen bactériologique vint complètement confirmer ce diagnostic, en nous montrant de nombreux bacilles lépreux typiques au niveau des ulcérations.

Recherches sur l'utilité du masque opératoire en chirurgie, Société des sciences médicales de Montpellier, janvier 1907.

Recherches bactériologiques faites dans les services de MM. les professeurs Estor et Truc, dans le but de s'assurer si le masque opératoire est réellement utile, en empêchant les microbes provenant de la bouche ou du visage de l'opérateur, de venir infecter le champ opératoire.

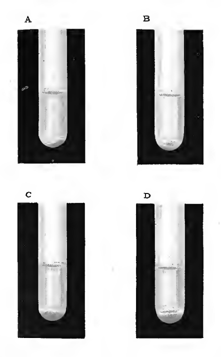
Expériences sur l'asepsie des mains en chirurgie, Société des sciences médicales de Montpellier, janvier 1907.

Expériences bactériologiques faites dans le service de M. le professeur Estor, pour s'assurer de l'asepsie des mains après désinfection, et pour voir l'influence de passages rapides, mais plus ou moins répétés des mains, dans la flamme d'un bec Bunsen.

CONTRIBUTION A DES THÈSES

1. Ogus. — *Action des rayons X sur la tuberculose expérimentale.* (Thèse de Montpellier, 1898.)
2. Zaidmann (Mlle). — *Contribution à l'étude expérimentale du pouvoir pathogène des bacilles d'Eberth et coli. Injections intra-spléniques.* (Thèse de Montpellier, 1900.)
3. Jaknin (Mlle). — *Influence de certaines conditions dysgénériques sur le bacillus-coli communis.* (Thèse de Montpellier, 1900.)
4. Guéchoff. — *La méthode des sacs de collodion appliquée à l'étude du bacille d'Eberth et du bacillus coli communis.* (Thèse de Montpellier, 1900.)
5. Géleskoff. — *Contribution expérimentale à la connaissance des méthodes propres à déceler dans l'eau le bacille dEberth et les variétés du bacillus coli.* (Thèse de Montpellier, 1901.)
6. Ségelle. — *Vésicatoire et leucocytose.* (Thèse de Montpellier, 1902.)
7. Drouet. — *De la botriomycose.* (Thèse de Montpellier, 1902.)
8. Denoyès. — *Les courants de haute fréquence.* (Thèse de Montpellier, 1902.)
9. Aly-Wahby. — *Recherches expérimentales sur la toxine typhique.* (Thèse de Montpellier, 1903.)
10. Koumane (Mlle). — *Anémie pernicieuse progressive.* (Thèse de Montpellier, 1906).

TABLE DES MATIÈRES



PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION CROISÉE

(D'après une aquarelle)

Tube A — Action d'un sérum-éberth sur une culture en bouillon de bacille d'Eberth au 1/300.

Tube B — Action du même sérum-éberth sur une culture en bouillon de bacillus-coli au 1/300.

Tube C — Action d'un sérum-coli sur une culture en bouillon de bacillus-coli au 1/300.

Tube D — Action du même sérum-coli sur une culture en bouillon de bacille d'Eberth au 1/300.

On voit que pour chaque sérum, l'agglutination avec le bacille hétérologue est aussi belle qu'avec le bacille homologue (précipité aussi abondant, même éclaircissement du bouillon de culture.)